

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

Éditée 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 Hépatogastroentérologues des Hôpitaux généraux (ANGH) et du Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie (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 collégè 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]. Bien que ces définitions soient arbitraires, elles permettent de prendre en compte la charge inflammatoire et la longueur de l'atteinte dans la stratégie médico-chirurgicale[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. Ce concept est néanmoins en évolution puisqu'il est désormais nécessaire de prendre en compte des données objectives de l'activité de la MC telles que la CRP, la calprotectine fécale, l'endoscopie, et l'imagerie[9–20]. Dans un but de simplification l'indice de Harvey-Bradshaw est fréquemment utilisé compte tenu de sa corrélation avec le CDAI. La conférence de consensus STRIDE 2 a défini des critères permettant d'évaluer la réponse et la rémission clinique à partir des symptômes rapportés par les patients eux-mêmes (dits PRO-2) en se focalisant sur le nombre de selles liquides ou très molles et l'existence de douleur abdominale. La réponse est ainsi définie comme une réduction de 50% de ces symptômes et la rémission clinique comme leur disparition [21]. Dans cette conférence de consensus, l'effet sur les

paramètres biologiques, endoscopiques et morphologiques sont également définis ainsi que le délai pour l'obtention de la diminution ou de la normalisation. Elle introduit la normalisation de la qualité de vie et l'absence de handicap lié à la maladie comme des objectifs à long terme et la cicatrisation trans-murale comme un objectif futur.

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 [22,23]. 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 périanal) 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 [24,25]. Le concept de classification est en évolution [26]. En cas d'attente mixte sténosante et perforante, on classera la MC B3, le phénotype le plus sévère étant jugé comme prépondérant. De plus, l'atteinte intestinale cumulée devrait être mieux décrite dans le futur par le score de destruction digestive de Lémann qui a été développé et validé prospectivement [27,28].

Il n'existe pas de définition uniforme d'une évolution sévère de la maladie. Les critères d'évaluation utilisés en recherche clinique sont, entre autres, des symptômes invalidants durables et une altération de la qualité de vie, des poussées répétées avec ou sans hospitalisation, le développement de lésions intestinales perforantes et/ou sténosantes irréversibles, les LAP, la nécessité de cure répétées de corticoïdes, une maladie réfractaire aux traitements médicaux et la nécessité d'une chirurgie [29]. L'absence de cicatrisation muqueuse en endoscopie est également un facteur prédictif de maladie compliquée [30]. Il n'existe pas de consensus dans les études sur les facteurs de risques associés à un risque élevé de maladie invalidante dans les 5 ans suivant le diagnostic [31–35]. Récemment un indice de sévérité de la maladie de Crohn a été construit et validé en prenant en compte les caractéristiques phénotypiques et des caractéristiques d'activité clinique, biologique et structuraux [36].

Il existe une bonne corrélation entre la CRP augmentée, l'activité clinique et endoscopique de la maladie [37–39]. Une CRP négative n'exclut néanmoins pas une activité de la MC. L'augmentation de la calprotectine fécale reflète une inflammation intestinale quelle que soit la cause [40,41]. Elle a une valeur prédictive positive de 90 % pour le diagnostic de MC active en endoscopie [42]. La sensibilité de la calprotectine fécale est supérieure à celle de la CRP et nettement supérieure au CDAI [42–45]. Les limites de la calprotectine fécale sont son taux plus bas en cas d'atteinte limitée à l'intestin grêle, sa corrélation imparfaite avec l'atteinte transmurale et l'absence de seuil validé [43]. Néanmoins un taux de calprotectine fécale < 250 µg/g est admis comme corrélé à la rémission endoscopique [21].

Les études génétiques définissent plus de 200 loci de susceptibilité distincts pour la MC [46,47].

Cependant, aucun d'entre eux n'est associé à un risque individuel élevé justifiant son utilisation systématique. En ce qui concerne les corrélations génotype-phénotype, seuls les variants NOD2 et l'haplotype de susceptibilité 5q31 ont été associés de manière reproductible à la localisation iléale, à la survenue d'une complication de la maladie (y compris périnéale) et au recours à une chirurgie [48,49].

Au diagnostic, la valeur prédictive positive des anticorps antimicrobiens (ASCA) pour l'évolution ultérieure de la maladie semble être limitée et leur utilisation systématique dans la pratique clinique ne peut pas être préconisée à l'heure actuelle [50,51].

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)

La MC est une entité hétérogène comprenant une grande variété de phénotypes [22]. Un redressement du diagnostic vers une rectocolite hémorragique (RCH) au cours de la première année survient dans environ 5% des cas. Les MICI limitées au colon qui ne peuvent être classées sont dénommées "colite indéterminée" [52].

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 [53]. 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 [54]. Néanmoins ce marqueur manque de spécificité [55]. Certaines infections peuvent être évitées et le risque d'infection grave sous immunosuppresseurs peut être réduit ou supprimé si le patient est correctement vacciné. 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 [56]. Une perte de poids et des douleurs abdominales sont observées chez environ 60 % et 80 % des patients [57]. La présence de sang et/ou de glaires dans les selles peut être observés chez 40 à 50 % des MC coliques [58]. Les manifestations extra-digestives peuvent être au premier plan [59,60]. Les fistules ano-périnéales, présentes chez 4 à 10 % des patients au diagnostic, peuvent être le principal symptôme [57,61]. 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 [62,63].

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)

Le tabagisme et les antécédents familiaux de MICI sont des facteurs de risque connus [64–66]. La gastroentérite infectieuse est associée à un risque accru (multiplié par 4) de MC en particulier au cours de l'année suivante [67,68]. Il en est de même pour l'utilisation fréquente d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) bien que le risque absolu soit faible [69].

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

Un abcès périanal peut être la première manifestation d'une MC chez un sujet en bonne santé [70]. Les patients présentant une fistule anale et des symptômes suspects de MC doivent avoir une iléo-coloscopie [71]. 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 % [72].

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 [73]. La calprotectine fécale est un marqueur d'inflammation active et pourrait être utile pour décider de l'indication à des explorations endoscopiques notamment chez l'enfant [40,74–77]. Aucun paramètre biologique inflammatoire, incluant la calprotectine fécale, n'est suffisamment spécifique pour poser le diagnostic de MC [38]. Les tests sérologiques (ASCA, ANCA) sont peu utiles pour le diagnostic de MC [78,79]. Aucun test génétique n'est actuellement recommandé en routine.

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. Les carences nutritionnelles sont fréquemment associées aux MICI symptomatiques. Elles sont liées à (i) un apport oral inadéquat lors des poussées de la maladie, (ii) une malabsorption secondaire à l'atteinte digestive ou à la résection de certains segments digestifs.

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 [80–82]. 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 [83]. La macrocytose peut indiquer une carence en vitamine B12 ou en folates tandis que la normocytose peut suggérer une anémie

de maladie chronique [84]. Le diagnostic de carence en fer par la ferritine dépend du niveau d'inflammation.

Chez les patients souffrant d'une maladie de l'intestin grêle ou ayant subi une résection, les dosages des vitamines B12 et B9 doivent être réalisés tous les 3 à 6 mois. Une carence en vitamine D a été observée chez 16 % à 95 % des patients atteints de MICI [85,86], particulièrement chez les patients avec une maladie active, de sexe féminin et d'origine ethnique non caucasienne [87]. L'intérêt d'une supplémentation systématique, notamment sur la qualité de vie reste à démontrer. Néanmoins, ECCO suggère de doser la vitamine D chez les patients symptomatiques, puis de la réévaluer après le traitement pour vérifier que les taux sont suffisants.

Les autres carences à dépister chez certains patients atteints de MC concernent les vitamines K, A, C, B1, B6, le sélénium, et le zinc [88,89]. Tous les patients symptomatiques n'ont pas besoin d'une évaluation systématique de tous les éléments ci-dessus. Cependant, les dosages 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 majeure le risque de complications [90] et une hypoalbuminémie est observée chez 25 à 80 % des patients hospitalisés avec une MC [91].

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 [92–94]. L'iléoscopie augmente le rendement diagnostique [95–97]. Elle est plus performante que l'imagerie notamment en cas de lésions mineures de l'iléon terminal [98–100]. Les lésions élémentaires de maladie de Crohn sont les suivantes : aphtes, ulcères superficiels, ulcères profonds, sténoses, cicatrices et pseudo polypes [101]. Ces lésions ne sont pas spécifiques de la MC. La surface atteinte par les lésions sera décrite dans le compte-rendu. La caractéristique endoscopique principale par rapport à la rectocolite hémorragique est la présence d'intervalles de muqueuse saine. L'épargne rectale est fréquente. Des lésions inflammatoires circonférentielles et continues sont rares. En cas de poussée de colite sévère, la rectosigmoidoscopie peut suffire en raison d'un risque plus élevé de perforation lié à la progression [102]. L'atteinte du tube digestif haut est rarement isolée [103–105]. Une endoscopie digestive haute (EOGD) doit être effectuée en cas de symptômes (nausées, vomissements, dyspepsie) ou de suspicion de maladie cœliaque concomitante [106,107]. Un registre prospectif a suggéré l'intérêt d'une EOGD chez des patients asymptomatiques [106]. Une EOGD peut être discutée en cas de difficultés à obtenir un diagnostic histologique (recherche d'une gastrite focale) [103].

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 [108–115]. Sa normalité permet d'exclure une atteinte grêlique de MC. Toutefois cet examen manque de spécificité. Ainsi 10 % des sujets sains présentent des érosions et/ou ulcérations de l'intestin grêle. 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 [116–118]. La présence de lésions sur la VCE ne permet donc pas d'affirmer le diagnostic de MC. La probabilité de confirmer un diagnostic de MC de l'intestin grêle par VCE est très faible en cas de CF < 50 µg/g [119]. 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 [120,121].

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 [95,122–129]. 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. Les colorations de routine à l'hématoxyline et à l'éosine sont suffisantes pour porter le diagnostic. Les colorations spéciales, l'immunohistochimie ou d'autres techniques diagnostiques ne sont pas nécessaires en routine. Il existe une grande variété de lésions histologiques au niveau de la muqueuse. 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. Des lésions du même type, associées à une architecture villose et irrégulière de l'iléon ont également une valeur diagnostique sauf en cas d'atteinte colique contiguë. Le granulome est défini comme un amas de cellules épithélioïdes histiocytaires (monocyte/macrophage) à contours flous. L'aspect giganto-cellulaire et la nécrose ne sont habituellement pas observés. Seuls les granulomes présents dans la lamina propria sans atteinte inflammatoire des cryptes sont à prendre en considération pour le diagnostic de MC [130]. Le nombre de caractéristiques histologiques nécessaire pour porter le diagnostic de MC n'est pas déterminé [131–135]. Dans les cas difficiles, la présence de granulomes ou de gastrite focale active sur les biopsies gastriques peut aider au diagnostic de MC [136–140]. En cas de colite infectieuse, la préservation de l'architecture des cryptes et des signes d'inflammation aiguë sont habituellement observés [141]. En cas de colite segmentaire, il faut éliminer une colite diverticulaire et une colite ischémique [142–145].

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 [16]. Elle permet de détecter les complications extra-murales perforantes de la MC [146–149]. 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) [99].

L'entéro-

IRM et le scanner permettent d'évaluer l'extension et l'activité de la maladie (épaississement et prise de contraste pariétale [150]). Selon les anomalies visualisées, ces examens permettent également d'apprécier la gravité de la maladie (présence d'œdème et d'ulcérations) [146,151]. Le scanner est plus facile d'accès et moins consommateur de temps que l'IRM. Toutefois compte-tenu de la nécessité de répéter ces examens et le jeune âge des patients avec une MICI, l'exposition aux radiations lors du scanner peut entraîner une augmentation du risque de cancer [152,153]. De ce fait, le scanner doit être principalement utilisé en cas de suspicion de complications intra-abdominal. L'ingestion d'un produit de contraste par voie orale permet une meilleure distension de l'intestin grêle [154]. L'entérocluse n'améliore pas les performances diagnostiques du scanner et de l'IRM [146]. L'échographie intestinale est un examen peu coûteux, non irradiant et non invasif qui est bien toléré et bien accepté par les patients [155–157]. L'échographie de contraste ou l'écho-doppler peuvent améliorer la sensibilité et la spécificité de cette technique [155,158,159]. Un essai multicentrique récent a montré que l'IRM et l'échographie étant des examens de première intention pertinents pour le diagnostic d'atteinte du grêle lors du bilan initial d'une MC en raison de leur sensibilité élevée [160]. Le signe le plus fréquent et le plus constant en échographie en cas de MC active est l'épaississement pariétal > 3 mm [161,162]. Le jéjunum, le grêle proximal, le colon transverse et le rectum sont difficiles à analyser. L'échographie reste un examen sous-utilisé en routine qui a surtout un intérêt pour le suivi et probablement pour l'aide à la décision thérapeutique [163]. En comparaison à une pièce opératoire, l'échographie et l'IRM ont une sensibilité (74 % et 76 %) et une spécificité (95 % et 96 %) similaires pour le diagnostic de fistule [16]. Ces deux examens sont également performants pour le diagnostic de sténose [162,164].

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 [165]. Les plus communément utilisés sont le score de Harvey-Brashaw [HBI], le Crohn's disease activity index [CAI] et le Perianal Disease Activity Index [PDAI] [6,7,165,166]. Le CAI 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 CAI tout comme le HBI sont limités par une interprétation suggestive [167]. 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 [101,168]. Il est principalement utilisé dans les essais cliniques. Le Simple Endoscopic Score for Crohn's disease [SES-CD] a été développé pour simplifier le CDEIS auquel il est hautement corrélé. Il inclut 4 variables (taille des ulcérations, étendue des ulcérations, étendue des lésions et sténose) pour chacun des 5 segments [169]. Ce score est actuellement peu utilisé en pratique clinique. Une version modifiée du SES-CD a été développée de façon

à pondérer la sévérité des lésions endoscopiques en fonction de la probabilité de cicatrisation muqueuse sous traitement, ce SES-CD modifié (MM-SES-CD) est calculable en ligne (<https://www.mcmasteribd.com/mm-ses-cd>) [170]. Rutgeerts et al ont développé un score après résection iléo-caecale pour grader les lésions dans l'iléon néo-terminal et l'anastomose [171]. Il est considéré comme le gold standard pour établir le pronostic en cas de rechute post-opératoire ; les scores de 3 et 4 étant des seuils validés pour prédire la rechute clinique. La classification de Rutgeerts modifiée redéfinit la définition du grade i2, incluant les lésions confinées à l'anastomose [i2a] ou des lésions modérées de l'iléon néo-terminal [i2b]. Le Capsule Endoscopy CD Activity Index [CECDAI ou Niv Score] et le score de Lewis ont été développés pour la VCE du grêle [172,173]. Ces scores ont été développés récemment et leur intérêt dans les essais cliniques et en pratique clinique reste incertain [168].

1.4.3. Scores histologiques et radiologiques

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

Il n'existe pas de score permettant de grader l'activité histologique [20]. Il n'y a pas de définition de la rémission histologique pour la maladie de Crohn ce d'autant que l'inflammation est non uniforme et transmurale.

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 [174]. Il est bien corrélé au CDEIS [15,175]. 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 [15]. Un score récent, similaire au MaRIA, le Clermont Score a été développé en utilisant une IRM de diffusion [176]. Deux scores échographiques pour évaluer l'activité de la maladie de Crohn ont été développés et validés, le SUS-CD et le IBUS-SAS [177,178]

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 (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 [179]. L'intensité de la maladie peut conduire à des stratégies thérapeutiques différentes [180,181]. Toutefois, les définitions proposées par les recommandations disponibles semblent désuètes et non adaptées à la pratique quotidienne. Par exemple, ECCO suggère de distinguer les patients présentant une maladie d'intensité légère à modérée définie par un score CDAI (Crohn's Disease Severity Index) compris entre 150 et 220, de ceux avec une maladie d'intensité modérée à sévère définie par un score CDAI > 220 [7,182]. Mais, le CDAI est de plus en plus abandonné dans les essais cliniques du fait de son caractère hautement subjectif et son recueil sur 7 jours le rend difficilement utilisable en pratique quotidienne. L'indice d'Harvey-Bradshaw est limité par le poids relatif important du nombre de selles sur sa valeur finale. Une définition

endoscopique a également été proposée, qualifiant une maladie modérée à sévère avec un score SES-CD > 6 ou un score CDEIS > 8. Mais, ces définitions ne semblent pas adaptées à la maladie de Crohn isolée. Dans les essais cliniques récents évaluant des nouvelles biothérapies ou des petites molécules, le critère d'inclusion endoscopique retenu est souvent SES-CD ≥ 6 ou ≥ 4 en cas de maladie iléale isolée. Néanmoins, cette définition ne peut s'appliquer qu'aux patients ayant des lésions accessibles en endoscopie. Pour les autres localisations de la maladie, il n'existe pas de définition consensuelle. De manière pragmatique, une maladie légère à modérée pourrait être définie comme une maladie peu ou pas symptomatique selon le clinicien en l'absence d'activité endoscopique importante (SES-CD < 6, ou < 4 en cas de maladie iléale isolée).

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)

De nombreux essais cliniques contrôlés randomisés ont étudié l'efficacité de 5-ASA oraux (ou de la sulfasalazine) contre placebo dans la maladie de Crohn légère à modérée [183–187]. 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 ces différents essais ont confirmé l'absence d'effet cliniquement significatif de cette classe thérapeutique [188–191]. L'apport des 5-ASA topiques (suppositoire ou lavement) n'a jamais été étudié au cours d'essai cliniques contrôlés randomisés.

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. La majorité de ces études n'a démontré aucune efficacité dans l'induction de la rémission clinique ou l'obtention d'une cicatrisation muqueuse [192–200]. Une revue de la littérature avec méta-analyse Cochrane a confirmé l'absence d'efficacité prouvée des antibiotiques dans l'induction de la rémission [201].

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)

Différents probiotiques (*Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus rhamnosus*, VSL#3) et un symbiotique ont été testés au cours d'essais contrôlés randomisés au cours de la maladie de Crohn [202–208]. Aucun

n'a prouvé sa supériorité par rapport au placebo sur l'induction de la rémission clinique et/ou endoscopique.

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 [209].

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 [185,187]. Cette efficacité a été confirmée par une revue de la littérature avec méta-analyse montrant un risque relatif d'induire une rémission clinique estimée à 1,75 comparé au placebo (IC95 % : 1,36–2,25) [210].

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 avec notamment un surrisque à court terme de complications septiques, d'hypertension artérielle, d'aggravation (ou de révélation) d'un diabète et, à long terme, un surrisque d'ostéoporose, de glaucome, d'amyotrophie et de cataracte [211]. De plus, leur utilisation prolongée ne prévient pas le risque de rechute de la maladie [187,212].

2.1.5. Budésouide

Recommandations 2.6 Le budésouide 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 budésouide 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)

De nombreux essais cliniques randomisés contre placebo (ou 5-ASA) ont mis en évidence l'efficacité du budésouide pour induire la rémission au cours de la maladie de Crohn iléale et/ou colique droite d'activité légère à modérée [213–218]. Une revue de la littérature avec méta-analyse compilant ces résultats a confirmé l'efficacité du budésouide 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) [219]. Le budésouide était également supérieur à la mésalazine pour induire la rémission clinique (CDAI < 150) à 12 semaines avec un risque relatif estimé 1,59 [IC 95%: 1,17–2,15] [219]. Aucune étude (essais contrôlés randomisés) n'a montré une différence d'efficacité pour induire la rémission clinique à 8 semaines entre la prednisone à 40 mg par jour et le budésouide à 9 mg par jour [220–222]. Une méta-analyse suggérait la supériorité des corticoïdes systématiques sur le budésouide (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]) [219]. Toutefois, ce léger gain d'efficacité doit être contrebalancé par un risque plus élevé d'effets secondaires. Au cours d'un essai israélien, 30 % des patients répondeurs sous prednisone rapportaient un effet secondaire contre seulement 14 % dans le bras budésouide (p=0,006) [220]. Une méta-analyse Cochrane n'a pas mis en évidence de surrisque d'effets indésirables sous budésouide par rapport à un placebo ou à la mésalazine [219].

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 [223–226]. L'un des mécanismes sous-jacents suggéré serait une modulation du microbiote intestinal [227].

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 [228]. Néanmoins, il existe des preuves de l'efficacité de la nutrition entérale exclusive dans l'induction de la rémission de la maladie de Crohn légère à modérée. Une des limites de cette stratégie chez l'adulte est la mauvaise observance du traitement sur une période de 8 semaines. Elle peut néanmoins être envisagée en l'absence d'alternative thérapeutique probante. Il n'a pas été montré de différence entre les différents solutés de nutrition entérale dans cette indication. L'utilisation d'une nutrition entérale buvable est recommandée pour des raisons pratiques et de tolérance [229].

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) Plusieurs régimes d'exclusion ont été testés au cours de la maladie de Crohn de l'adulte afin d'induire une rémission clinique [230–234]. Les niveaux de preuve d'efficacité actuels ne sont pas suffisants pour généraliser leur utilisation en pratique courante [235,236]. Certains essais randomisés tentent de confirmer leur efficacité [237].

2.1.8. Thiopurines

Recommandations 2.9 Les thiopurines en monothérapie (azathioprine 2-2,5mg/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) L'efficacité des thiopurines dans l'induction de la rémission au cours de la maladie de Crohn a été étudiée principalement au cours d'essais randomisés contre placebo [187,238–245]. 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 [238].

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 [246]. 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 [247].

Des études hétérogènes en termes de posologie et de voie d'administration ont également comparé l'efficacité du méthotrexate et des thiopurines dans l'induction de la rémission au cours de la maladie de Crohn corticodépendante [241,248,249]. Aucune différence significative en termes d'efficacité entre les 2 groupes n'a été démontrée.

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).

Suite aux résultats préliminaires obtenus par Targan et collègues, 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 [250,251]. Une analyse post-hoc rapportait également une supériorité en termes de cicatrisation muqueuse endoscopique [252]. L'étude SONIC a démontré la supériorité de l'infliximab (seul ou en combothérapie avec l'azathioprine) sur l'azathioprine monothérapie dans l'induction de la rémission chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn naïfs d'immunosuppresseur [179]. L'infliximab sous-cutané a démontré une efficacité similaire à l'infliximab intraveineux aux posologies standard [253].

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 [254–256]. Cette efficacité a été confirmée au cours de nombreuses méta-analyses [257–262].

L'étude SONIC a démontré la supériorité de l'infliximab en association avec l'azathioprine (combothérapie) sur à 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 [179]. Comparé à l'infliximab en monothérapie, la combothérapie aboutissait à un meilleur taux de rémission clinique à la semaine 26 (RR = 1,64 ; IC 95 % : 1,07–2,53) et un meilleur taux de cicatrisation muqueuse (RR: 1,82; IC 95% : 1,01–3,26). 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) [246]. Il faut noter que le design de cet essai était critiquable du fait, notamment, de l'association d'une corticothérapie systémique avec le méthotrexate prescrit à dose progressivement croissante. L'essai prospectif observationnel de cohorte PANTS a observé un taux de non-réponse primaire après 14 semaines sous infliximab plus faible en cas d'association avec un immunosuppresseur (50 vs 67%, $p = 0,00067$) [263]. A long terme 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], $p < 0,0001$) [263]. Comme suggéré par des travaux antérieurs de l'équipe de Louvain [264], ce risque n'était pas différent que l'immunosuppresseur associé soit une thiopurine ou du méthotrexate [263]. La durée optimale de la combothérapie avec l'infliximab n'est pas connue et doit prendre en compte le rapport bénéfice-risque. Toutefois, certaines données montrent que la majorité des anticorps anti-infliximab se forment durant la 1ère année de traitement [265].

Concernant l'adalimumab, l'étude DIAMOND a comparé son efficacité en monothérapie à celle de son association avec de l'azathioprine (25 à 100mg par jour) dans l'induction de la rémission clinique (71,8 % vs 68,1 %) chez des patients japonais atteints de maladie de Crohn naïfs d'immunosuppresseurs [266]. Il y avait une différence sur la réponse endoscopique à la semaine 26 (84,2 % vs 63,8 % ; $p = 0,019$) en faveur de la combothérapie mais pas à la semaine 52 (79,6 % vs 69,8 % , $p = 0,36$) [266]. Dans l'étude PANTS, il existait une tendance à un taux de non-réponse primaire après 14 semaines sous adalimumab plus faible en cas d'association avec un immunosuppresseur (46 vs 57%, $p = 0,059$) [263]. L'association avec un immunosuppresseur était associée à une diminution du risque d'immunisation (formation d'anticorps anti-adalimumab) (HR = 0,44 [0,31–0,64], $p = 0,001$), que le traitement utilisé soit du méthotrexate ou une thiopurine [263]. 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 [267]. 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 [263].

La décision de débiter et de maintenir une association avec une thiopurine doit être évaluée au regard du rapport bénéfice-risque prenant en compte le bénéfice clinique et le surrisque d'effets secondaires infectieux voire tumoraux à long terme sous combothérapie [268–271].

Plusieurs méta-analyses en réseau n'ont pas démontré de différence d'efficacité de l'adalimumab en monothérapie et de l'infliximab en combothérapie avec une thiopurine dans l'induction de la rémission au cours de la maladie de Crohn [261,262]. De même, aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence en termes d'obtention d'une cicatrisation muqueuse [259].

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 IgG1 κ ciblant la sous-unité p40 commune aux interleukines 12 et 23. Dans la MC, l'induction doit être administrée par voie intra veineuse (IV) en utilisant une dose adaptée au poids d'environ 6 mg/kg [272]. Une revue systématique de la littérature a évalué l'efficacité de l'ustekinumab pour l'induction d'une rémission clinique (CDAI < 150) dans 4 essais contrôlés randomisés ayant comparé l'ustekinumab au placebo dans la MC luminale [273]. L'ustekinumab était 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)[273]. Dans une analyse des données de 3 essais contrôlés randomisés portant sur des patients atteints de MC modérée à sévère, l'ustekinumab induisait une réponse endoscopique significativement supérieure au placebo (réduction de 2,8 points du score SES-CD à la semaine 8 dans le groupe ustekinumab vs 0,7 point dans le groupe placebo; p = 0,012) [274].

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 $\alpha 4\beta 7$ [275]. Il est administré par voie IV à la posologie de 300 mg à 0, 2 et 6 semaines pour l'induction, puis toutes les 8 semaines [275]. Les patients qui n'obtiennent pas de réponse à la semaine 6 peuvent bénéficier d'une administration supplémentaire à la semaine 10. Après deux perfusions par voie IV aux semaines 0, 2, le vedolizumab peut être administré par voie sous-cutanée à la dose de 108 mg administré une fois toutes les 2 semaines 5. 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]) [182,275–277].

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 et avec une forte affinité à la sous-unité p19 de la cytokine humaine interleukine-23 (IL- 23) sans se lier à l'IL-12, ce qui inhibe l'interaction avec le complexe récepteur de l'IL-23. Dans la MC, l'induction est administrée par voie IV à la posologie de 600 mg aux semaines 0, 4 et 8 [278]. Deux études de phase 3 ont évalué l'efficacité du risankizumab en traitement d'induction dans la MC. La rémission clinique définie par un score CDAI inférieur à 150 était évaluée à la semaine 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) [278]. D'autre anticorps monoclonaux dirigés contre la sous-unité p19, le guselkumab et le mirikizumab sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques de phase 3, les phases 2 étant positives [279,280].

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 [281]. Un essai de phase 2 a évalué l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib par rapport au placebo dans la MC modérée à sévère [281]. Les patients recevaient l'upadacitinib à la posologie de 3 mg, 6 mg, 12 mg ou 24 mg deux fois par jour par voie orale ou du placebo. A la semaine 16, la rémission clinique était obtenue chez 13 %, 27 %, 11 %, 22 % et 11 %, respectivement chez les patients sous upadacitinib 3 mg, 6 mg, 12 mg, 24 mg ou sous placebo. L'upadacitinib 12 mg et 24 mg était supérieur au placebo pour l'induction d'une rémission endoscopique [281]. 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 % ; $p < 0,001$) [282].

Les premiers résultats de l'étude de phase 3 DIVERSITY montre que le filgotinib à 100 mg/j ou 200 mg/j n'a pas réussi à montrer sa supériorité au placebo dans les deux cohortes d'induction en termes de rémission clinique selon les PRO-2 ou de réponse endoscopique à la semaine 10 et 58.

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 pour évaluer leur efficacité et tolérance pour le traitement de la maladie de Crohn, les essais de phase 2 montrant un signant un signal positif [283].

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 (taux de rémission estimé à 18 % avec un intervalle de confiance à 95 % de 14–24 % d'après la méta-analyse de Su et al. [284]. 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 ($\text{SES-CD} < 6$, 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 budésonide 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)

Comme décrit précédemment, en raison d'une efficacité proche et d'un meilleur profil de tolérance, le budésonide doit être privilégié aux corticoïdes systémiques dans l'induction de la rémission au cours de la maladie de Crohn iléale et/ou colique d'intensité légère à modérée [219]. Les corticoïdes systémiques représentent le traitement de 1^{ère} 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).

Comme évoqué précédemment les corticoïdes systémiques sont efficaces dans le traitement de la maladie de Crohn iléale/ou colique quelle que soit la sévérité de la maladie.

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 [285–287]. Elles suggèrent une efficacité des IPP afin de diminuer les symptômes digestifs hauts 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 [288].

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 1^{ère} 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]. Cette définition semble un peu dépassée du fait d'une utilisation beaucoup plus limitée dans le temps de la corticothérapie. Bien que les thiopurines ne soient pas efficaces dans l'induction de la rémission du fait de leur délai d'action prolongée, leur efficacité est prouvée dans le maintien de la rémission chez les patients cortico-dépendants [238]. Cependant, 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 [179].

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 [289]. Une méta-analyse en réseau récente ne retrouvait pas de différence significative en termes d'efficacité entre les biothérapies testées (infliximab, adalimumab, ustekinumab, vedolizumab et risankizumab) [290].

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).

L'essai contrôlé randomisé en ouvert STEP-UP vs TOP-DOWN a comparé l'utilisation précoce d'anti-TNF à une escalade thérapeutique chez 133 patients atteints de maladie de Crohn évoluant depuis moins de 4 ans, naïfs d'immunosuppresseurs ou de biothérapies [291]. La stratégie TOP-DOWN permettait d'obtenir un taux de rémission clinique sans CTC et sans chirurgie à S26 et S52 significativement plus important dans le bras avec utilisation précoce d'anti-TNF. De la même manière, au cours de l'étude REACT (essai contrôlé randomisé en clusters), l'introduction précoce d'un anti-TNF en combothérapie s'accompagnait d'une diminution du taux de complications, de la nécessité d'hospitalisation et de chirurgie chez les patients à haut risque (maladie étendue, fistulisante, avec atteinte anopérinéale notamment) [292]. Les analyses *post-hoc* des essais SONIC et CHARM suggéraient une efficacité supérieure des anti-TNF lorsqu'ils étaient introduits dans les 2 ans après le diagnostic de la maladie [293,294]. 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 après le début du traitement (OR = 1,97 [1,53-2,53] [295].

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) [296]. Les 2 stratégies thérapeutiques étaient équivalentes en termes d'activité clinique et de qualité de vie des patients. Parmi les 143 patients inclus dans l'essai LIRIC, 134 patients ont été inclus dans l'étude rétrospective sur l'évolution à long terme. Le suivi médian était de 63,5 mois (interquartile (IQR) : 39,0-94,5 mois) [297]. Dans le groupe chirurgie, seul 22 % (15/69) des patients n'ont pas nécessité la reprise d'un traitement après la chirurgie. Durant le suivi, 26 % des patients (18/69) ont dû démarrer un anti-TNF après une médiane de 25,5 mois (IQR : 13,0-46,5 mois) et aucun n'avait dû être réopéré. Dans le bras infliximab, 48 % des patients ont finalement été opérés durant le suivi avec une médiane de 17,0 mois (IQR : 6,0- 34,0 mois). Au total, 38 % (25/69) des patients étaient encore sous infliximab à la fin du suivi.

La probabilité de ne recevoir aucun traitement supplémentaire était plus importante dans le bras infliximab par rapport au bras chirurgie (38 % vs 22 %, $p = 0,034$) [298]. En d'autres termes, la stratégie chirurgicale a permis de se passer de tout traitement chez 22 % des patients avec un suivi médian de 63,5 mois.

2.2.2. Patients exposés préalablement à au moins une biothérapie

Le choix de la 2^{ème} 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 2.26 En cas d'exposition préalable à un anti-TNF, plusieurs options sont efficaces dans la maladie de Crohn : un 2^{ème} 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 2^{ème} ligne et plus concernent les échecs aux anti-TNF. Il n'existe actuellement qu'une seule comparaison directe entre les différentes molécules disponibles en traitement de la MC luminale modérée à sévère après échec d'anti-TNF. Il s'agit des premières données présentées à l'UEGW de l'étude SEQUENCE comparant le risankizumab à un schéma non optimisé de l'ustekinumab (90 mg toutes les 8 semaines après la perfusion initiale IV). Il semblerait que le risankizumab soit supérieur à l'ustekinumab non optimisé chez les patients atteints de maladie de Crohn exposés préalablement à au moins un anti-TNF en termes de rémission clinique et endoscopique.

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 [290]. Treize essais incluant 3785 patients évaluaient spécifiquement l'induction de la rémission chez des patients déjà exposés à une biothérapie. 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 [290]. A noter que ces méta-analyses n'incluent pas l'infliximab puisque toutes les données des essais contrôlés randomisés sur l'infliximab concernaient des patients naïfs de biothérapie. Une méta-analyse réalisée par Gisbert et collaborateurs a montré que le type d'échec antérieur à un premier anti-TNF conditionnait la probabilité d'efficacité d'un 2^{ème} anti-TNF (intolérance > perte de réponse secondaire > échec primaire) [299].

Les données dites « de vraie vie » basées sur des analyses incluant des scores de propension ont tenté de comparer les traitements disponibles après exposition préalable à au moins un anti-TNF. Malgré quelques résultats discordants [300,301], les données semblent suggérer une efficacité légèrement supérieure de l'ustekinumab par rapport au vedolizumab [302–306]. De la même façon, des données issues de base de données administratives nord-américaines comparant l'efficacité de l'ustekinumab, du vedolizumab ou d'un 2^{ème} anti-TNFα après échec d'un premier anti-TNFα [307], suggère un moindre risque d'échec de l'ustekinumab (HR 0,66 [IC 95 % 0,54-0,82]) ou d'un 2^{ème} anti-TNFα (HR 0,72 [IC 95 % 0,60-0,87]) en comparaison au vedolizumab. Le CDST a été développé comme outil de médecine de précision pour identifier un sous-groupe de patients avec une forte probabilité de succès thérapeutique sous vedolizumab [308]. L'intérêt de l'utilisation du CDST en pratique quotidienne est en cours d'évaluation.

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 ($\pm$ 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). L'efficacité des 5-ASA oraux pour l'entretien de la rémission a largement été étudiée au cours de la MC [315]. Aucun bénéfice n'a été observé dans les méta-analyses [RR : 1,03 ; IC à 95 % : 0,92-1,16]. Au total, 11 essais contrôlés par placebo évaluant des doses comprises entre 1 et 4 g/jour ont été identifiés. Les durées de traitement allaient de 4 à 36 mois, et la plupart de ces études évaluaient une durée de traitement de 12 mois. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'effets indésirables (EI),

d'arrêt pour EI ou EI graves [RR : 1,93 ; IC à 95 % : 0,18-21,1]. Le nombre faible d'événements (trois) limitait toute conclusion.

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 mercaptopurin) chez les patients atteints de MC corticodépendante a été étudié dans une méta-analyse [316]. Cette méta-analyse a inclus les données de six essais publiés entre 1971 et 2013 [187,238,245,317–320]. Au total, 489 patients traités par AZA [1,0 à 2,5 mg/kg/jour] ont été inclus et suivis pendant 6 à 18 mois. 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 [187,317–319]. Elles ont mis en évidence un surrisque de réactions allergiques, de pancréatites aiguës, d'hémo-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 [321–323]. Évènement rarissime, les thiopurines exposent à une augmentation du risque relatif de lymphoprolifération EBV-induite et de lymphome T hépatosplénique en cas de combinaison prolongée avec un anti TNF [268,324–326]. Le méthotrexate a prouvé son efficacité dans le maintien de la rémission en cas de maladie de Crohn modérée à sévère cortico-dépendante mais semble moins efficace que les biothérapies [327].

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 au cours de la MC a été étudiée dans les essais AZTEC [319] et RAPID [33]. Dans l'étude AZTEC, des patients adultes avec un diagnostic récent [<8 semaines] de MC non compliquée ont été randomisés pour recevoir soit de l'AZA, soit un placebo pendant 76 semaines. Seuls les corticoïdes étaient autorisés comme co-traitement lors de phase active de la maladie. Pour chacun des paramètres cliniques évalués, il n'existait pas de différence statistiquement significative. Après 76 semaines de traitement, la rémission clinique ne différait pas entre les deux groupes [RR=1,27 ; IC 95 % : 0,94-1,72] ; 30 patients traités à l'AZA [44,1 %] et 23 recevant le placebo [36,5 %] étaient en rémission soutenue sans corticoïdes [RR=1,21 ; IC à 95 % : 0,79-1,84]. Les taux de rechute [CDAI >175] et l'exposition aux corticoïdes étaient similaires entre les groupes. Des EI graves étaient survenus chez 14 patients [20,6 %] du groupe AZA et 7 [11,1 %] du groupe placebo [RR : 1,85 ; IC à 95 % : 0,8-4,29].

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 [328] 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 pendant 40 semaines. Aucun autre traitement n'était autorisé. 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]. Moins de 50 % des patients du groupe MTX avaient rechuté à la fin de l'étude.

Il n'y avait pas de différence entre le groupe MTX [n = 40] et le groupe placebo [n = 36] en ce qui concerne les EI graves. Les nausées et les vomissements étaient plus fréquents chez les patients du groupe MTX [40 % contre 25 % dans le groupe placebo]. Bien qu'aucun de ces symptômes n'ait été considérés comme grave, un patient a dû l'arrêter le traitement à cause de ces symptômes. Aucun patient n'a présenté de leucopénie suffisamment grave pour justifier l'interruption du traitement ou le retrait de l'étude. L'incidence globale des EI était similaire dans les deux groupes.

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 [259,262]. Cinq essais publiés entre 2002 et 2007 [251,254,329–331] ont été inclus dans la méta-analyse de Stidham et al. [262]; une étude portait sur l'infliximab, deux sur l'adalimumab et deux sur le certolizumab pegol. Au total, 1771 patients ont été inclus et suivis pendant 24 à 30 semaines. La rémission clinique était définie par un score CDAI <150. 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. Une méta-analyse en réseau n'a trouvé aucune différence statistiquement significative entre les deux anti-TNF.

Dans une analyse en réseau de la Cochrane [332], 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] [275]. À la semaine 52, 60/154 patients [39,0 %] recevant le vedolizumab toutes les 8 semaines et 56/154 patients [36,4 %] recevant le vedolizumab toutes les 4 semaines étaient en rémission clinique, comparativement à 33/153 patients [21,6 %] recevant le placebo [p < 0,001 et p = 0,004, respectivement]. De plus, le vedolizumab a été efficace pour maintenir une rémission clinique sans corticoïdes [RR= 2,00 ; IC 95 % : 1,11–3,61] et 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]. Des données à plus long terme, au-delà de 52 semaines, sont nécessaires pour évaluer correctement la tolérance de cette stratégie.

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 [333]. Les patients ayant répondu à l'ustekinumab au cours de la période d'induction ont été randomisés pour recevoir soit de l'ustekinumab toutes les 8 ou 12 semaines soit un

placebo. Sur une période de 44 semaines, 51 % des patients recevant l'ustekinumab par voie SC étaient en rémission clinique, contre 35,9 % des patients recevant le placebo (RR=1,42 ; IC 95 % : 1,10-1,84)). Une analyse de sous-groupe a montré qu'à la semaine 44, 53,1 % des patients recevant l'ustekinumab toutes les 8 semaines et 48,8 % des patients recevant l'ustekinumab toutes les 12 semaines étaient en rémission clinique, contre 35,9 % dans le groupe placebo. La différence entre le traitement toutes les 8 semaines et le placebo était de 17,2 % [IC 95 % : 5,3-29,2] et de 13 % entre le traitement toutes les 12 semaines et le placebo [IC 95 % : 1,1-24,9]. Il n'y avait donc pas de différence entre l'ustekinumab administré toutes les 8 ou 12 semaines. 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].

Les données sur la rémission endoscopique sont limitées, provenant d'une analyse de sous-groupe ayant inclus 70 patients (46 recevant l'ustekinumab contre 24 recevant le placebo) à la semaine 44. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de rémission endoscopique entre les deux groupes (RR=2,61 ; IC à 95 % : 0,32-21,08)).

Il n'y a pas eu de décès au cours des 44 semaines de traitement d'entretien. Les EI les plus fréquents étaient les céphalées, les nausées et les arthralgies, sans différence significative entre le groupe ustekinumab et le groupe placebo. La fréquence des cancers cutané non mélaniques était identique dans les 2 groupes. Des données à plus long terme, au-delà de 52 semaines, sont nécessaires pour évaluer correctement la tolérance de cette stratégie.

Il n'existe pas d'essais randomisés directs comparant le vedolizumab ou l'ustekinumab aux anti-TNF en entretien au cours de la MC modérée à sévère. Une méta-analyse en réseau [332] a inclus neuf essais contrôlés randomisés [tous les essais ont utilisé le CDAI pour définir la rémission clinique] avec des durées de suivi variables. Aucune biothérapie n'était mieux tolérée que l'autre dans la phase d'entretien. Sur la base des données d'efficacité, rien ne justifie le passage au vedolizumab ou à l'ustekinumab chez les patients qui ont répondu à un traitement d'induction par un anti-TNF, ou vice versa. Il existe un besoin évident d'identifier des biomarqueurs qui pourraient guider les choix thérapeutiques et de mener des essais comparatifs larges qui permettraient d'identifier les sous-groupes de patients qui bénéficieraient d'une biothérapie plutôt qu'une autre.

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 [334,335]. 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)).

Dans l'étude TAXIT, 273 patients atteints de MICI et présentant une réponse stable à un traitement d'entretien par infliximab ont été randomisés pour recevoir des doses d'infliximab adaptée sur la concentration sérique résiduel du médicament ou sur les symptômes. Les deux groupes ont bénéficié d'une optimisation ou d'une réduction de la dose afin d'atteindre un taux sérique d'anti-TNF résiduel compris entre 3 et 7 µg/mL au début de l'étude. Cette phase d'optimisation de dose a montré que chez

les patients en rémission clinique, un taux d'infliximab $<3 \mu\text{g/mL}$ ou $>7 \mu\text{g/mL}$ a été observé chez 29 % et 27 % des patients, respectivement. Aucune différence en termes de rémission clinique ou biologique à 1 an n'a été observée entre les groupes optimisés selon les symptômes (66 %) ou selon les taux résiduels d'infliximab (69 %) [335]. Néanmoins, le groupe ayant bénéficié d'une stratégie proactive présentait moins de rechutes au cours du suivi (7 % contre 17 % ; $p = 0,018$).

Dans l'essai TAILORIX, 122 patients atteints de MC naïfs en anti-TNF, traités en induction par l'association infliximab et immunosuppresseur, ont été randomisés dans les trois groupes suivants après 14 semaines de traitement : intensification de la dose basée sur les symptômes, les biomarqueurs et les taux résiduels d'infliximab, avec des paliers d'optimisation de 2. 5 mg/kg (TDM1) ; ou de 5 mg/kg (TDM2) ; ou intensification de la dose basée uniquement sur les symptômes (groupe témoin)[334]. La dose d'infliximab a été adaptée pour maintenir un niveau minimal $>3 \mu\text{g/mL}$. Il n'y avait pas de différence de rémission clinique (CDAI < 150) prolongée sans corticoïde associée à cicatrisation muqueuse endoscopique (absence d'ulcère) dans les trois bras de randomisation (33 % dans TDM1 ; 27 % dans TDM2 ; 40 % dans le groupe témoin ; $p = 0,50$).

Les deux études présentent d'importantes limites [334,335], limitant le niveau de cette recommandation. Les critères de jugement étaient la rémission clinique, mais d'autres éléments importants, telles que les coûts et l'immunogénicité, doivent également être prises en compte. L'étude de cohorte prospective PANTS [Personalised Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease Study] a montré que l'efficacité des anti-TNF dépendait fortement des concentrations du médicament, de son immunogénicité, et que l'intensification de la dose, en particulier pendant la période d'induction, pouvait améliorer l'efficacité du traitement[263]. En outre un large essai randomisé norvégien ayant comparé les deux stratégies dans les maladies dysimmunitaires (incluant la maladie de Crohn) observait une diminution de 17,6 % (IC 95 %, 9 %-26,2 % ; $p < 0,001$) du risque de rechute en cas de démarche proactive [336]. Des essais contrôlés randomisés prospectifs de grande envergure et de forte puissance, avec une stratification adéquate des patients, sont encore nécessaires.

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)

La stratégie dite « réactive » fait référence à la pratique consistant à mesurer le taux résiduel d'anti-TNF et/ou des anticorps anti-médicaments chez les patients traités par anti-TNF présentant une maladie active, afin d'évaluer le mécanisme de la perte de réponse et d'orienter la décision thérapeutique. La stratégie « réactive » a été comparée à l'optimisation empirique de l'infliximab [basée uniquement sur les symptômes] dans un seul essai multicentrique randomisé, contrôlé, en simple aveugle ayant inclus 69 patients atteints de MC présentant une perte de réponse à l'infliximab [337]. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit une intensification de la dose d'infliximab (5 mg/kg toutes les 4 semaines ; $n = 36$) soit une intervention basée sur les taux sériques d'infliximab et des anticorps anti-infliximab ($n = 33$). Il n'y avait pas de différence en termes de réponse clinique entre la stratégie « réactive » [19/33, 57,6 %] et la stratégie basée sur les symptômes (19/36, 52,8 %) (RR=1,09 ; IC 95 % : 0,71-1,67 ; $p = 0,81$).

Cependant, 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[338,339] qui provient essentiellement d'études cas-témoins [340,341]. Dans une étude rétrospective, 312 patients atteints d'une MICI active en endoscopie traités par infliximab ont bénéficié d'une optimisation de dose basée sur le taux sérique de médicament [$n = 149$] ou sur les

symptômes [n = 163]. Après ajustement, une rémission endoscopique était observée chez 63 % des patients du groupe « réactif » contre 48 % de l'autre groupe ($p=0,05$) ; une réponse clinique était observée chez respectivement 69 % contre 57 % des patients ($p = 0,01$). Moins d'hospitalisations étaient observées dans le groupe « réactif » (22 % contre 35 %; $p = 0,025$)[340]. Une étude prospective a utilisé une version modifiée de l'algorithme d'optimisation de Steenholdt [341] avec un seuil de 3 $\mu\text{g/ml}$. La réponse clinique à 12 semaines était comparée entre ce groupe et un groupe de contrôle rétrospectif dans lequel les décisions thérapeutiques étaient prises indépendamment des résultats des dosages du médicament. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les principaux critères d'évaluation clinique, mais l'approche « réactive » était associée à un bénéfice en termes de coût (>10% de réduction). Par conséquent, les données existantes restent limitées et ne permettent pas d'établir un lien clair entre une stratégie « réactive » et un bénéfice clinique supérieur, mais suggèrent un avantage en termes de réduction des coûts, même en tenant compte de l'utilisation de biosimilaires [342].

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 [343]. Les données de quatre essais ont été incluses [317,318,344,345]. Les patients inclus avaient reçu de l'azathioprine entre 6 à 42 mois avant d'être randomisés pour poursuivre ou non l'azathioprine, sans [344] ou avec placebo [317,318,345]. Ces études 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) et celui d'EI graves était un RR de 0,32 (IC 95 % : 0,04-2,92). 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. En résumé, les données actuelles sont en faveur de la poursuite du traitement, étant donné qu'un risque accru de rechutes est observé lorsque le traitement a été interrompu ; le risque d'EIG n'était pas différent entre l'AZA et le placebo/l'absence de traitement. Aucune étude n'est cependant disponible au-delà de 18 mois, le risque d'EI à long terme n'a pas été évalué. Les études en population suggèrent tout de même la prudence et justifie une surveillance régulière des patients traités par thiopurines, en particulier pour le risque de cancer cutané non mélanocytaire et de lymphome [346]. Dans une étude évaluant le rapport bénéfice-risque de la poursuite des thiopurines au cours de la maladie de Crohn à partir d'un modèle de Markov, il a été montré que la poursuite de façon très prolongée d'un traitement par thiopurine était justifiée bien qu'elle puisse être remise en cause selon l'âge, le sexe et la présence de lésions coliques étendues [347].

Aucune étude n'a comparé l'efficacité d'une faible dose d'azathioprine et celle de l'arrêt du traitement au cours de la MC. Un seul essai a évalué l'intérêt d'une réduction des doses d'azathioprine en entretien au cours de la MC, mais dans un contexte de combothérapie et chez des patients MC et RCH sans pouvoir distinguer ces deux pathologies [348]. Par conséquent, aucune recommandation spécifique n'a été formulée.

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

Une revue systématique de la littérature par la Cochrane [343] ayant inclus deux essais randomisés contrôlés [348,349] rapportait le même taux de rechute chez les patients poursuivant une combothérapie infliximab et azathioprine (27/56 ; 48%) ou l'infliximab en monothérapie (27/55 ; 49 %) (RR : 1,02 ; CI 95 % : 0,68-1,52). Dans cette même méta-analyse [343], les taux d'événements indésirables (RR : 1,11 ; IC 95 % : 0,44-2,81) ou d'événements indésirables graves (RR : 1,00 ; IC 95 % : 0,21-4,66) n'étaient pas différents entre les 2 stratégies. Chez les patients traités par combothérapie, les EI les plus fréquents étaient les infections, les augmentations des transaminases, les arthralgies et les réactions à la perfusion.

Des études plus longues (>12 mois) sont nécessaires pour évaluer le risque d'EI moins fréquents. Le risque de lymphome est plus élevé lorsque les anti-TNF sont associés à un immunosuppresseur. Toutefois, les risques absolus restent très faibles estimés à 1,9 pour 10 000 patients-années dans une méta-analyse ayant inclus près de 9 000 patients [350].

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 [351]. Ces patients ont été randomisés pour poursuivre le même traitement, arrêter l'infliximab ou arrêter le traitement immunosuppresseur ; 39 patients ont présenté une rechute (12 % dans le groupe combothérapie, 35 % dans le groupe arrêt de l'infliximab, 9 % dans le groupe arrêt de l'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). Sur les 28 patients qui ont présentés une rechute et qui ont été retraités ou optimisés selon le protocole, une rémission était obtenue chez 25 patients. La durée moyenne de rémission sur les 2 ans de l'étude était de 698 jours (IC 95% 668-727) dans le groupe combothérapie, de 684 jours (651-717) dans le groupe arrêt de l'infliximab et de 706 jours (682-730) dans le groupe arrêt de l'immunosuppresseur. La différence moyenne de temps en rémission était de -14 jours (IC 95 % -56 à 27) entre le groupe arrêt de l'infliximab et le groupe combothérapie et de -22 jours (-62 à 16) entre le groupe arrêt de l'infliximab et arrêt des immunosuppresseurs. Il a été enregistré 31 EIG, chez 20 patients, sans différence de fréquence entre les groupes.

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 [352], il n'existait pas 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]. Aucune donnée de qualité n'est disponible pour la rémission clinique sans corticoïde. Dans l'étude ADHERE, étude d'extension ouverte des patients inclus dans l'essai de phase III CHARM [254], les taux de rémission sans corticoïde étaient similaires chez les patients avec ou sans immunosuppresseurs à baseline, après 3 ans de suivi [353]. Dans la même méta-analyse [352], il n'existait pas de différence en termes de risque d'EIG entre la monothérapie par l'adalimumab et la combothérapie [RR : 0,88 ; IC à 95 % : 0,62-1,26].

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)

Plusieurs études observationnelles ont examiné l'évolution de la maladie chez les patients atteints de MC après l'arrêt du traitement par anti-TNF. Une étude prospective a suivi 115 patients atteints de la MC sous traitement combiné depuis au moins un an, qui ont arrêté l'anti-TNF après avoir été en rémission clinique sans corticoïdes pendant au moins 6 mois. Les taux de rechute à 12 et 24 mois étaient respectivement de 43,9 % $\pm$ 5,0 % et 52,2 % $\pm$ 5,2 % [35]. Une revue systématique et une méta-analyse ont inclus 23 études de cohortes observationnelles portant sur 920 patients atteints de MC rapportait un taux de rechute global de 44 % (IC à 95 % : 36-51 % ; intervalle de suivi : 6-125 mois) [299]. Le taux de rechute était de 38 % (IC à 95 % : 13-63 % ; 126 patients) 6 mois après l'arrêt du traitement, de 40 % (IC à 95 % : 33-48 % ; 813 patients) 12 mois après et de 49 % (IC à 95 % : 31-68 % ; 228 patients ; intervalle de suivi : 28-125 mois) > 25 mois après l'arrêt du traitement.

À la suite de la méta-analyse susmentionnée, 10 études de cohortes observationnelles ont rapporté des taux de rechute similaires aux conclusions de la méta-analyse [354-363]. Une étude a examiné le risque de rechute chez les patients traités par une association d'anti-TNF et d'un immunomodulateur, qui ont arrêté l'un des deux médicaments [363]. Cette étude n'a pas trouvé de différence dans les taux de rechute

selon le médicament arrêté ; en effet 17/55 patients (30,9 %) ayant arrêté le traitement biologique ont rechuté par rapport à 4/20 patients (20 %) chez qui l'immunomodulateur a été arrêté ($p = 0,401$)

En conclusion, les études observationnelles indiquent que jusqu'à la moitié des patients connaîtront une L'étude SPARE détaillé plus haut a été publiée. Des patients en rémission clinique sans corticoïde depuis plus de 6 mois grâce à une combothérapie infliximab et azathioprine étaient randomisés pour arrêter l'un des deux traitements ou poursuivre la combothérapie. Les taux de rechute à 2 ans étaient de 14 % dans le groupe combothérapie, 36 % dans le groupe arrêt de l'infliximab, et 10 % dans le groupe arrêt des immunosuppresseurs ($HR=3,45$ [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). La durée moyenne de rémission sur les 2 ans de l'étude était de 698 jours (IC à 95 % 668-727) dans le groupe combothérapie, de 684 jours (651-717) dans le groupe arrêt de

l'infliximab

et de 706 jours (682-730) dans le groupe arrêt de l'immunosuppresseur [351].

Buhl et al. ont mené un essai multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo chez des patients atteints de MC en rémission clinique, biochimique et endoscopique après un traitement d'entretien par l'infliximab depuis au moins 1 an. Les patients étaient randomisés pour continuer le traitement par infliximab ou recevoir un placebo. Un patient sur deux étaient traités par combothérapie. Aucune rechute n'a été observée parmi les 59 patients poursuivant l'infliximab, tandis que 23 des 56 patients arrêtant l'infliximab ont présenté une rechute. Le délai de rechute était significativement plus court chez les patients qui avaient arrêté l'infliximab que parmi ceux qui ont poursuivi l'infliximab. A la fin de l'essai à la semaine 48, la survie sans rechute était 100 % dans le groupe infliximab et 51 % dans le groupe placebo. Dans une analyse exploratoire, l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs n'était pas associée à bénéfice en termes de rechute chez les patients ayant arrêté l'infliximab [364].

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 [365], avec des taux similaires rapportés par d'autres méta-analyses [354,366]. Chez les patients en combothérapie le taux de rechute était de 50 % à 2 ans mais augmentait avec le temps [365].

Ainsi, dans une étude menée par le GETAID comprenant 83 patients en rémission clinique sous azathioprine, ni la présence d'ulcérations, ni le CDEIS à l'iléocoloscopie n'étaient prédictifs d'une rechute clinique [317]. En revanche, dans un autre essai du GETAID, l'arrêt de l'infliximab chez des patients avec une MC en rémission clinique sous combothérapie, l'absence de cicatrisation muqueuse était associée à un risque accru de rechute clinique en analyse multivariée [35]. D'après une 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 %)[366].

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* [367]. Les patients atteints de MC

avaient des taux d'infection à *C. difficile* comparativement plus faibles que les patients atteints de RCH [368].

En zones endémiques, des infections parasitaires sont rapportées chez environ 12% des patients atteints de RCH [369]. 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 [370–375]. Il existe une corrélation élevée ($r > 0,8$) entre la calprotectine fécale et l'activité endoscopique [43,376].

L'entéro-IRM [377–382] avec évaluation colique, la vidéocapsule endoscopique [383–385] et l'échographie abdominale [386] 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) [160].

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.

En entéro-IRM, la présence d'un œdème de la paroi, d'ulcères et de signes extramuraux tels qu'une infiltration de la graisse et la présence d'adénopathie, sont les principaux signes d'activité de la maladie [387–390]. Il faut garder en mémoire qu'aucun outil d'imagerie ne peut affirmer si une sténose est de nature inflammatoire ou fibreuse. Une méta-analyse de 27 études a montré que l'IRM avait une sensibilité de 0,88 (IC 95 % 0,86-0,91) et une spécificité de 0,88 (IC 95 % 0,84-0,91) pour évaluer l'activité de la MC [391]. L'entéro-IRM semble supérieur à l'échographie du tube digestif pour évaluer l'extension de la maladie. La réalisation d'une entéro-IRM modifie la classification de Montréal (localisation et/ou phénotype) chez plus de 20 % des patients [392]. Alors qu'elle est moins bien tolérée, l'enteroclyse (sonde nasojejunale) n'est pas plus performante que l'entérographie (ingestion orale) [147,154].

L'échographie abdominale a l'avantage de pouvoir être réalisé en temps réel au lit du patient (point-of-care). Les taux de détection des complications au niveau de l'intestin grêle sont comparables à ceux de l'entéro-IRM [393]. Dans l'étude METRIC, l'IRM et l'échographie avaient tous deux une sensibilité élevée pour détecter la présence de signe d'activité au niveau de l'intestin grêle [160]. Cependant, la sensibilité de l'IRM pour la présence et l'extension de la maladie au niveau du grêle était significativement supérieure à celle de l'échographie (respectivement 97 % [IC 95 % 91-99] vs 92 % [84-96] pour la présence de la maladie et 80 % [72-86] vs 70 % [62-78]). Il faut noter que la sensibilité

et la spécificité de l'échographie du tube digestif peuvent être améliorées par des produits de contraste [393–395].

La plupart des études montrent que les performances diagnostiques de la VCE est comparable à celle de l'entéro-IRM, de l'entéro-TDM et de l'échographie abdominale au cours de la MC [396–401]. La VCE est cependant plus performante pour détecter des lésions du grêle proximal [401,402] et aboutit fréquemment à des modifications thérapeutiques [403]. La VCE est cependant associée à un risque de rétention de la capsule ; même avec l'utilisation d'une capsule test biodégradable chez les patients jugés à risque, les taux de rétention de la capsule varient de 1,5 % à 2,1 % [404].

Les transits barytés sont des examens irradiants et moins performants que l'entéro-IRM, l'échographie ou la VCE [405]. Leur utilisation n'est pas recommandée.

Le scanner est un examen irradiant qui doit être réservé au contexte urgent. Cependant, l'enteroscaner faible dose est aussi performant que l'entéro-IRM et peut-être considéré comme une alternative selon les ressources locales ne permettent pas d'autres solutions ou chez les patients plus âgés pour lesquels l'exposition aux rayonnements est moins préoccupante [150,406,407]. Le scanner est un examen performant pour la détection des complications fistulisantes et sténosantes de la MC [408].

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 [42,43]. Dans la maladie symptomatique, la calprotectine fécale peut être utilisée pour évaluer l'activité des maladies coliques et de l'intestin grêle [370–372,374,375]. Le taux de calprotectine fécale est bien corrélé [$r > 0,8$] à l'activité endoscopique de la MC [376]. 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 [409].

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 comme 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 [21].

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 digestive 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 [30,34,179,410–412]. Dans une analyse *post hoc* de l'essai SONIC, l'association d'une cicatrisation muqueuse avec une rémission clinique sans corticoïde à la semaine 26 était fortement prédictive d'une rémission clinique sans corticoïde à la semaine 50[293]. De même, l'essai EXTEND a démontré une corrélation entre la cicatrisation muqueuse à la semaine 12 et celle à 52 semaines[410].

La cicatrisation muqueuse était défini par l'absence d'ulcération en endoscopie par le consensus français de 2019[409]. Le récent consensus STRIDE, définissait une cicatrisation muqueuse comme un SES-CD <3 points ou par l'absence d'ulcération [21].

Le meilleur délai d'évaluation de la cicatrisation muqueuse au cours de la MC est encore discuté. 84% des gastroentérologues participants au consensus français de 2019 considéraient une évaluation entre 9 et 12 mois comme pertinente sans qu'un consensus n'ait pu être atteint. La molécule employée doit néanmoins être prise en compte [409]. 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 [21].

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. La supériorité de la vidéocapsule par rapport à d'autres modalités d'imagerie pour étudier l'atteinte grêlique dans la MC a été décrite dans différentes études[413]. Trois essais cliniques ont évalué le rôle potentiel de la VCE pour l'évaluation de la cicatrisation muqueuse dans l'intestin grêle[172,414,415]. En cas de réponse au traitement, elle montre une diminution du nombre des grands ulcères[414]. La vidéocapsule a du reste un impact significatif sur la prise en charge de la MC avec dans la plus grande série rétrospective de patients évalués par vidéocapsule, une modification de la prise en charge thérapeutique suite à la vidéocapsule chez 52 % des 187 patients[404].

La MC étant une maladie transmurale, l'évaluation de la totalité de la paroi digestive semble pertinente. L'échographie du tube digestif est un examen non invasif, bien accepté et peu coûteux. Les performances de l'échographie pour évaluer la réponse thérapeutique a été étudié par différentes études. Pour évaluer l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique, les résultats de l'échographie et de la coloscopie présentent une concordance élevée (κ pondéré entre 0,76 et 0,90) [416]. L'échographie permet de détecter précocement une réduction significative de l'épaisseur pariétales et du signal doppler dans le mois suivant l'initiation d'une biothérapie [417]. Une étude prospective récente incluant des patients traités par biothérapie, une normalisation des paramètres des paramètres échographiques a pu être observée chez 63 % des patients, avec une corrélation significative à iléocoloscopie ($\kappa = 0,76$; $p < 0,001$) [418]. Par ailleurs, la réponse échographique après 12 semaines de traitement prédit une réponse échographique à 1 an [419]. Une vaste étude multicentrique a inclus 243 patients issus de 50 centres allemands débutant un traitement pour une maladie active. Presque tous les paramètres échographiques évalués dont l'épaisseur pariétale, le signal doppler et les anomalies de la graisse mésentérique présentaient une amélioration significative sous traitement ($p < 0,001$ dans tous les groupes). La réduction de l'épaisseur pariétale était plus prononcée dans le côlon que dans l'iléon [420]. D'après les études actuelles, l'échographie intestinale semble donc être un outil adapté pour évaluer la cicatrisation transmurale au cours de la MC, l'épaisseur de la paroi intestinale et le signal doppler semblant être les paramètres les plus pertinents [421].

Le scanner n'a pas sa place dans la surveillance de la maladie de Crohn en raison de son caractère irradiant.

Différentes études ont montré que l'IRM était un outil performant pour évaluer la réponse thérapeutique en utilisant l'endoscopie comme référence [175]. Dans une étude prospective récente, l'entéro-IRM déterminait la cicatrisation des ulcères avec une précision de 90 % et la rémission endoscopique avec une précision de 83 %. Le score MaRIA semble être un indice valide, réactif et fiable pour évaluer la réponse thérapeutique [422]. Dans une revue systématique de littérature, les lésions muqueuses et l'hyperintensité T2 de la paroi [sensibilités > 80 % et des spécificités > 90 %] étaient les plus performants pour évaluer l'activité de la maladie [423]. De plus, dans une étude rétrospective ayant inclus 150 patients atteints de MC, le fait d'avoir eu une réponse thérapeutique radiologique en scanner ou IRM était associé à une réduction significative du risque d'hospitalisation, de chirurgie ou d'exposition aux corticoïdes à long terme [424]. Comme l'entéro-IRM et l'échographie semblent avoir des performances similaires pour surveiller la cicatrisation transmurale dans la MC pendant le traitement, le choix de l'outil dépend de la disponibilité et de l'expertise locales.

La sensibilité de l'imagerie en coupe telles que l'IRM, l'échographie et le scanner pour identifier les complications extra-murales est élevée, comprise entre 84 % et 93 % avec une spécificité comprise entre 90 % et 93 % [425]. Bien que le scanner soit performant pour le suivi des complications murales et extramurales et que l'intensité de l'irradiation ait été réduit au cours des dernières décennies, il n'est pas recommandé pour la surveillance de ces patients [426]. Par conséquent, la scanner doit être uniquement dans le cadre de l'urgence et si l'échographie digestive et l'IRM ne sont pas disponibles.

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 discriminante	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[427]. 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. Dans les essais cliniques, un seuil bas, de l'ordre de 100 µg/g, est fréquemment utilisé. À l'inverse, dans les études en vie réelle, un seuil plus élevé de 250 µg/g est le plus souvent utilisé [428–431]. Une étude de 2015 portant sur 148 patients atteints de MICI montrait une sensibilité de 90% et une spécificité de 76% pour la rémission pour des valeurs de calprotectine fécale <250µg/g [432]. Plus récemment l'étude CALM a confirmé que l'intensification d'un traitement anti-TNF sur les résultats de calprotectine fécale était plus efficace qu'en ne prenant en considération que les symptômes. Ce seuil a d'ailleurs été retenu lors du consensus français de 2020. Le récent consensus STRIDE II considère un taux de calprotectine entre 100 et 250 ug/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 [409]. La spécificité d'une CRP > 5mg/L est élevée pour détecter une activité endoscopique de la MC [433]. Cependant, la sensibilité était très faible et un test négatif n'exclut pas la présence d'une poussée. Ainsi, près de deux tiers des patients asymptomatiques dont la CRP s'est normalisée présentaient encore des lésions endoscopiques actives [434]. Les mesures répétées de la CRP dans la détection de la récurrence postopératoire précoce de la MC, [435] ou dans le suivi de la MC de l'intestin grêle, [436] sont inférieures aux mesures répétées de la calprotectine fécale.

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 [374]. Chez une proportion importante de patients asymptomatiques atteints de MC, la VCE permet de mettre en évidence une nouvelle atteinte proximale inconnue ou une progression vers une maladie sténosante ou pénétrante [119], conduisant à des modifications thérapeutiques [437]. Une étude prospective comparant entéro-IRM et vidéocapsule rapporte une meilleure tolérance de cette dernière par les patients [437]. A l'inverse, un résultat de calprotectine fécale normal chez un patient asymptomatique va contre la réalisation de nouvelles explorations de l'intestin grêle [374].

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. Les anomalies radiologiques n'apparaîtront qu'après un certain délai.

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 [438–440]. 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)

Différents examens permettent la détection des sténoses grêliques dans la maladie de Crohn (endoscopie, échographie, IRM et scanner abdomino-pelvien). 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 % [154,386,425,441]. En raison du caractère irradiant, l'IRM et l'échographie intestinale sont à privilégier. 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.[442] Ces sténoses peuvent être diagnostiquées en endoscopie ou par une imagerie. Dans la maladie de Crohn, les néoplasies coliques surviennent prioritairement dans les MC de topographie colique.[443,444]

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)

Les sténoses inflammatoires de l'intestin grêle sont fréquentes au cours de la maladie de Crohn. En phase aiguë, lorsqu'elles se manifestent par des symptômes occlusifs aigus, 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.[6,445]

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.[446] L' Adalimumab a été efficace chez 64% des patients à la semaine 24 et les critères analysés ont permis de faire un score pronostique. Un score élevé (>3) était associé à une meilleure probabilité de réponse au traitement médical ; à l'inverse, un score <3 évoquait un bénéfice moindre de l'Adalimumab, orientant vers une prise en charge chirurgicale. Des résultats similaires ont été constatés dans l'essai STRIDENT. Il s'agissait d'un essai randomisé contrôlé en ouvert comparant l'adalimumab (+/- associé à une combothérapie) à une combothérapie adalimumab-azathioprine optimisée (schéma d'induction optimisée et optimisation en l'absence de réponse au mois 4 et 8). Le critère de jugement principal était la diminution des symptômes obstructifs atteints chez 41/52 (79 %) patients dans le groupe combothérapie optimisée et 16/25 (64%) dans groupe traitement standard (OR=2,1 [IC 95 % CI 0,73–6,01] ; p=0,17). L'échec du traitement défini par la poursuite de la corticothérapie au-delà de 4 semaines, être perdu de vue, la nécessité de changement de traitement, de chirurgie ou de dilatation endoscopique à 12 mois était moins fréquent dans le groupe optimisé (5/52 (10 %) vs 7/25 (28 %) p=0,045) [447].

Ce score est basé sur des critères cliniques (symptômes occlusifs), l'utilisation initiale d'immunosuppresseurs ainsi que des critères morphologiques en IRM (longueur de la sténose, dilatation rétrograde >29 mm, intensité en signal T1, association ou non à une fistule). Dans l'essai STRIDENT, les sténoses non anastomotiques et un épaississement de la paroi de plus de 10 mm étaient également associés à une meilleure réponse sous adalimumab.

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) Les maladies de Crohn sténosantes peuvent nécessiter un traitement chirurgical dans plusieurs situations évoquées par le score CREOLE : symptômes (sub)occlusifs anciens, sténose fibreuse, rétrodilatation importante >29 mm. La stricturoplastie est une option chirurgicale sûre pour traiter les sténoses liées à la MC [448–450]. Elle 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% [451].

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 [452]. Les sténoses étaient iléales dans 98,6 % des cas et 62 % étaient anastomotiques. L'efficacité technique et clinique primaire étaient respectivement de 89,1 % et 80,8 %. 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. D'autres études corroborent ces résultats. Une longueur de sténose < 4 cm est associée à un plus faible recours à la chirurgie [453,454].

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

5.2.1. Diagnostic des formes fistulisantes/abcès

Recommandation 5.7 La détection des formes fistulisantes 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 [425].

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 [455]. 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 [456-458].

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 [455].

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)

Plusieurs études d'observation ont montré que l'optimisation préopératoire chez les patients souffrant de malnutrition améliore les résultats, y compris une méta-analyse de 1111 patients atteints de MC qui ont reçu une supplémentation entérale ou parentérale préopératoire par rapport aux soins standard [459]. 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). La nutrition entérale, en particulier, a permis de réduire sensiblement la morbidité postopératoire (21,9 % contre 73,2 %, OR=0,09, IC 95 % [0,06-0,13], p <0,01) avec un nombre nécessaire à traiter de deux.

Le traitement par antibiothérapie et drainage associé à une nutrition entérale permet de diminuer le risque de complications et la durée d'hospitalisation après chirurgie de résection segmentaire dans le contexte d'abcès intra-abdominal [445,460,461].

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)

L'étude MICA du GETAID a évalué chez 117 patients naïfs de biothérapie, ayant une maladie de Crohn compliquée d'un abcès intra-abdominal, l'efficacité de l'adalimumab instauré après résolution de l'abcès. Au total, 72 % des patients traités par adalimumab n'ont pas eu recours à la chirurgie ni présenté de récurrence d'abcès dans les 2 ans [455]. Ces patients étaient tous naïfs de biothérapie et avaient tous été traités par une antibiothérapie et drainage de l'abcès lorsque cela était possible.[462] Les facteurs d'échec du traitement médical à 2 ans (récurrence d'un abcès ou recours à la chirurgie) étaient un drainage initial d'un abcès (HR=5,59; IC95 % [2,21-14,15]; p=0,001), une durée de la maladie de moins de 5 ans (HR=1,32; IC 95 % [1,09-1,59]; p=0,008), et les modifications IRM de la graisse mésentérique (HR=0,4; IC 95 % [0,17-0,94]; p=0,046).

Dans une cohorte rétrospective de 156 patients traités par anti-TNF pour une maladie luminale fistulissante, 68 patients (43,6 %) ont été opérés au cours du suivi. Une C-réactive >18 mg/L, une concentration d'albumine < 36 g/L, la présence d'un abcès au moment du diagnostic de la fistule et la présence d'une sténose étaient associés à plus d'échec du traitement médical [463].

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 corticostéroïdes (Grade B).

Bien que l'usage des anti-TNF semble réduire le recours à la chirurgie dans la maladie de Crohn [464–467], 60 à 80% des patients seront opérés au cours de leur vie [468,469]. 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 corticostéroïdes 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 [469–473].

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. L'intervention la plus fréquente est la résection iléo-caecale, généralement dans le cadre d'une maladie sténosante ou fistulisante [469–471,474,475]. La chirurgie n'est pas curative, exposant à une récurrence post-opératoire (RPO), qui peut être endoscopique, clinique voire chirurgicale, devra être surveillée. Dans la plupart des études, la RPO endoscopique (définie par un score de Rutgeerts $\geq$ i2a, soit la présence de plus de 5 ulcérations aphthoïdes 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 [469–471,474,475].

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 6.7 La présence de lésions anopérinéales justifie une prise en charge spécifique indépendamment de son impact sur le risque de RPO. Depuis les travaux historiques de Paul Rutgeerts, 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 [171,476,477]. De nombreuses études se sont penchées sur les facteurs de risque de la récurrence post-opératoire, à la fois endoscopique, clinique et chirurgicale. 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 [171,476–478].

Parmi les autres facteurs de risque identifiés, on retrouve pour la récurrence clinique et endoscopique, l'antécédent de résection [479–485] et le nombre de biothérapies reçus avant la chirurgie [479,480,482]. 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 [484,486–488]. Une résection considérée comme « étendue » (>30 ou >50cm selon les études) est associée à une augmentation de la récurrence post-opératoire [479,482,487,489,490]. La présence d'une atteinte ano-périnéale de la maladie semble plutôt associée à un risque plus élevé de RPO clinique qu'endoscopique [479,480,486,487,490–492]. Quoi qu'il en soit, la présence de lésions ano-périnéales relève d'une prise en charge spécifique qui pourrait justifier l'utilisation de biothérapies en post-opératoire immédiat indépendamment du risque de RPO. D'autre part, nombre de facteurs ont dans ces études, des résultats contradictoires, tels que le sexe [479,491], l'âge au diagnostic ou au

moment de la chirurgie [479,483,485,489] et la présence d'une inflammation sur les marges de résection [476,486,487,493,494].

Une maladie de phénotype fistulisant apparaît généralement comme un facteur de risque de récurrence à la fois clinique, endoscopique et chirurgicale [482–484,487,491,495–497], bien qu'une large cohorte prospective multicentrique française ait retrouvé des résultats contradictoires [498].

Les études évaluant les facteurs de risque de réintervention sont moins nombreuses et moins puissantes, et on retrouve principalement la présence d'une atteinte ano-périnéale [491,499] ou encore l'antécédent de résection chirurgicale [483].

6.3. Traitement préventif de la récurrence post-opératoire

Recommandations 6.8 L'arrêt du tabac doit être fortement encouragé pour prévenir la récurrence post-opératoire (Grade D)

Recommandations 6.9 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 6.10 La très faible efficacité de la mésalazine ne justifie pas son utilisation en prévention de la RPO.

Du fait d'un profil de tolérance favorable, plusieurs essais contrôlés randomisés ont testé les aminosalicylés contre placebo [500–506]. Deux méta-analyses ont rassemblé l'ensemble de ces résultats, retrouvant une supériorité de la mésalazine ($\geq 3\text{g/j}$) 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* [507]. Les chiffres trouvés par Ford *et al.* sont similaires, avec une estimation du nombre de patients à traiter de 10 pour prévenir une récurrence clinique [508]. A titre de comparaison, ce nombre est estimé à 1.9 pour les antiTNF [509]. Ainsi, compte-tenu de sa efficacité marginale et de la présence d'alternative beaucoup plus efficace, il ne semble pas exister de place pour ces traitements en prévention de la RPO endoscopique et notamment en présence de facteurs de risque de RPO.

Concernant la sulfasalazine, l'effet poolé des 5 essais contrôlés contre placebo ne retrouve pas de supériorité sur la récurrence post-opératoire (RR 0.91 [0.72-1.31]) [508,510–513].

6.3.2. Corticoïdes

Recommandations 6.11 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 [514,515]. L'analyse poolée de ces résultats confirme l'absence d'efficacité du Budésonide dans cette indication [507]

Les corticoïdes systémiques n'ont pas été étudiés dans cette situation, et n'ont pas de place dans la prévention de la récurrence post-opératoire.

6.3.3. Thiopurines

Recommandations 6.12 En raison d'une efficacité faible et de l'existence d'alternatives plus efficaces et mieux tolérées, les thiopurines ne sont pas recommandés pour prévenir la récurrence post-opératoire

Quatre essais contrôlés randomisés comparent les thiopurines au placebo, dont un dans lequel les deux bras recevaient également du métronidazole pendant 3 mois. Les critères de jugement principaux sont variables, l'un évaluant la récurrence endoscopique à 6 mois (négatif) [516] ou à un an dans une population avec au moins un facteur de risque de récurrence (positif) [517], un autre la récurrence clinique ou endoscopique à 2 ans, positif [505] le dernier évaluant la récurrence clinique ou chirurgicale à 2 ans, négatif sur la population totale mais positif dans le sous-groupe des fumeurs [518]. L'analyse poolée de trois de ces essais [505,517,518] retrouve une supériorité des thiopurines sur le placebo 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]) [519].

Quatre essais contrôlés randomisés comparent les thiopurines à la mésalazine, là aussi avec des critères d'évaluation divers, dont un arrêté précocement suite à une analyse intermédiaire [520]. Tous sont négatifs sur leur critère de jugement principal (récurrence clinique ou chirurgicale à 2 ans, échec thérapeutique pour récurrence clinique ou effet indésirable à 1 an, récurrence clinique et endoscopique à 2 ans [520-523]). Sans surprise, une méta-analyse retrouve sur l'ensemble de cette population, associée à celle qui n'est pas comparée directement dans l'étude d'Hanauer et al [505] une absence de supériorité des thiopurines sur la mésalazine pour prévenir la récurrence clinique, (RR 1.05 [0.89-1.24]) ou endoscopique (RR 0.78 [0.52-1.17]) [519]. En résumé, si les thiopurines semblent plus efficaces que le placebo, leur place semble réduite pour prévenir la RPO endoscopique.

6.3.4. Anti-TNF

Recommandations 6.13 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 [524-527] Cette supériorité est également retrouvée contre les thiopurines et les 5ASA [523,528,529]. 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 %). Le chiffre de récurrence endoscopique est globalement moins bon (d'environ 20 %) dans les études rétrospectives [530], peut-être du fait d'une moindre rigueur sur la fréquence d'administration des traitements ou d'une population moins sélectionnée. La récurrence chirurgicale à 1 an, généralement faible, n'est pas diminuée sous infliximab. Seules deux études prospectives rapportent ce résultat contre placebo à plus long terme : Regueiro et al ont suivi pendant 3 ans les patients inclus en 2009 dans leur essai contrôlé randomisé comparant l'infliximab au placebo. Ils observent une récurrence chirurgicale de 25 % dans le groupe infliximab, contre 75 % dans le groupe placebo ($p < 0,05$) [531]. Un

essai contrôlé randomisé contre placebo réalisé sur 297 patients retrouve des taux plus faibles à la semaine 104, respectivement de 1.5 % dans le groupe infliximab, contre 2.0 % dans le groupe placebo ($p=0,63$) [524]

Malgré l'absence de comparaison directe sous forme d'essai contrôlé randomisé, l'infliximab et l'adalimumab semble présenter une efficacité comparable. Les études rétrospectives et prospectives montrent des résultats constants [532–534], corroborés par les méta-analyses [530,535,536], si bien

que les études étudiant la récurrence post-opératoire regroupent généralement infliximab et adalimumab dans un groupe unique. Cette efficacité est maintenue dans le long terme, étudiée jusqu'à plus de 5 ans [526,531]: à 3 ans, 20% des patients sous anti-TNF présentent une récurrence clinique.

L'efficacité des anti-TNF reste vraie chez les patients exposés à cette classe thérapeutique en pré-opératoire [494,533,537–540], 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 [466,479,482,524].

La question de l'intérêt d'une combothérapie reste plus débattue. Cette question ne fait pas l'objet d'un essai prospectif : les essais contrôlés randomisés autorisant l'association de l'anti-TNF à un immunosuppresseur [524,525], ne retrouvent pas d'impact sur la récurrence ou n'étudient pas ce sous-groupe. Dans les études rétrospectives, les effectifs recevant une combothérapie sont généralement faibles, avec des résultats contradictoires [494,533,541]. Deux études prospectives rapportent l'impact de l'association d'un anti-TNF avec un immunosuppresseur (thiopurines ou méthotrexate) sur la récurrence post-opératoire. Buisson *et al.* ont réalisé une étude au sein d'une cohorte prospective monocentrique de 316 patients, évaluant le taux de récurrence selon le traitement prophylactique proposé. Ils ont divisé la cohorte en deux sous-groupes, exposés ($n=199$) ou non ($n=117$) aux anti-TNF avant la chirurgie. Chez les patients naïfs d'anti-TNF au moment de la chirurgie, la combothérapie était équivalente à la monothérapie sur la récurrence post-opératoire endoscopique à 6 mois (respectivement 1/12 soit 8,3 % et 1/11 soit 9 %). Dans le sous-groupe de patients exposés aux anti-TNF, la combothérapie était associée à un meilleur taux de récurrence endoscopique à 6 mois que la monothérapie par anti-TNF (respectivement 16/64 soit 25 % et 27/61 soit 44,3 %, OR 2,45, $p=0,029$) [540]. D'autre part, Cañete *et al.* ont publié avec le GETECCU les résultats d'une cohorte prospective multicentrique de 152 patients, comparant l'infliximab à l'adalimumab en post-opératoire incluant 39 % des patients en combothérapie. Si l'analyse univariée retrouvait une tendance avec un risque de récurrence endoscopique à 18 mois en faveur de la combothérapie (OR 0,51, $p=0,083$), cette variable n'a pas été incluse dans l'analyse multivariée ne permettant pas de conclure à ce sujet [534].

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

Cette donnée est rapportée dans la plupart des essais cliniques, généralement 2 à 4 semaines après la chirurgie. 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]) [542]. Une méta-analyse combinant l'ensemble des données publiées sur le sujet, ne retrouve pas ce résultat : le taux de récurrence endoscopique à 1 an est de 22,3 % en cas de début de l'anti-TNF avant 4 semaines, contre 26,0 % en cas d'induction 4 à 8 semaines post-chirurgie ($p=0,63$) ; ces chiffres sont respectivement de 20,4 % et 13,6 % ($p=0,92$) pour la RPO clinique [530].

Trois essais contrôlés randomisés ont inclus des données de pharmacocinétique des anti-TNFa, ainsi que 2 études prospectives et une étude rétrospective. Pour l'infliximab, les données prospectives sont équivoques, Regueiro *et al.* rapportant dans PREVENT, sans la quantifier, une baisse du taux de récurrence post-opératoire parallèlement à l'augmentation du taux d'infliximab [524] et Fay *et al.* constatent que des patients sans récurrence post-opératoire laissés sous 3 mg/kg d'infliximab ont une infliximabémie faible sans rechute [543]. Une étude rétrospective comparant les taux d'anti-TNF au score de Rutgeerts à 6 mois post-opératoire (la récurrence était ici définie par un score de Rutgeerts ≥ 3) retrouve une

influximabémie plus faible chez les patients en récurrence ($p < 0,05$) et des anticorps plus fréquents ($p = 0,0001$). Le taux d'influximabémie le plus discriminant était de $1,8 \mu\text{g/L}$ [544].

Pour l'adalimumab, une étude ancillaire dans POCER ne retrouve pas de différence du taux d'adalimumabémie entre les patients en récurrence endoscopique et ceux en rémission, alors qu'une autre étude nichée un essai contrôlé randomisé et une étude prospective observationnelle rapportent des taux d'adalimumabémie plus élevés chez les patients en rémission clinique et endoscopique [545–547]. Notamment, Boivineau *et al.* rapportent 86 % de patients en récurrence endoscopique chez les patients avec un taux $< 4,2 \mu\text{g/mL}$, contre 15 % $\geq 4,2 \mu\text{g/mL}$ ($p = 0,025$) [547].

Au total, s'il existe un signal concernant une association entre le taux d'anti-TNF et l'obtention d'une rémission, il n'est pas à l'heure actuelle possible de dire s'il s'agit d'un lien de causalité, ni le sens de ce lien. On ne peut donc pas recommander une adaptation thérapeutique selon les taux d'anti-TNF dans le contexte post-opératoire.

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. Un score de propension permettait d'équilibrer les populations sur les facteurs de risque de RPO. Après propension, les auteurs rapportaient un taux de RPO endoscopique plus faible à 6 mois sous ustekinumab (28,0 % vs 54,5 %, $p = 0,029$) [548]. Les résultats d'une comparaison entre ustekinumab ($n = 59$) et adalimumab ($n = 62$), ajustée sur des scores de propension, issue de la cohorte prospective POP Remind ont été présentés récemment au congrès de l'UEGW2023 sans différence significative sur le taux de RPO endoscopique à 6 mois (57,6 % vs 48,6 %, $p = 0,40$).

6.3.6. Vedolizumab

Une étude rétrospective de cohorte (203 patients) a rapporté pour la 1ère fois les données de 22 patients traités par vedolizumab en prévention de la RPO endoscopique observant un taux élevé de 75 % de RPO endoscopique. La comparaison basée sur des scores de propension retrouvait une supériorité de l'influximab sur le vedolizumab (75 % vs 31 % de RPO endoscopique) [549].

Une étude menée par le GETECCU sur une base de données multicentriques collectées prospectivement a comparé le vedolizumab à l'ustekinumab chez 65 patients en termes de RPO clinique à 12 mois et endoscopique à 18 mois. Au total, 80 % des patients présentaient un facteur de risque de RPO endoscopique. Aucune différence n'a été observée entre les deux traitements : la RPO clinique était de 30 % pour le vedolizumab et 32 % pour l'ustekinumab, alors que la RPO endoscopique de 40 % pour le vedolizumab et 42 % pour l'ustekinumab [550].

Une étude rétrospective européenne a comparé la RPO endoscopique à 1 an chez 297 patients mis sous antiTNF, ustekinumab ou vedolizumab en prévention de la RPO endoscopique. A noter que, 66 % de la population avait été exposée aux anti-TNF préalablement à la chirurgie, et que les groupes recevant du vedolizumab et de l'ustekinumab avaient été exposés à davantage de biothérapies et plus de résections intestinales antérieures. La RPO endoscopique dans la population totale était de 42 %, sans différence entre les groupes de traitement [539].

Récemment, les résultats de l'essai REPREVIO 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.[551]

6.3.7. Antibiotiques

Recommandations 6.14 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 [552]. Son usage en bridge pendant 3 mois avec un autre traitement a été testé dans 2 essais contrôlés randomisés comparant l'azathioprine associée au métronidazole à l'azathioprine seul, déjà évoqués plus haut. L'un ne retrouve pas de différence de récurrence endoscopique à 6 mois [516] ; l'autre, mené sur une population avec au moins un facteur de risque de récurrence, retrouve une supériorité de l'association azathioprine + métronidazole pour prévenir la récurrence endoscopique à 1 an [517]. Son usage n'est pas abandonné, puisqu'une étude rétrospective monocentrique publiée en 2019 a retrouvé un meilleur taux de récurrence endoscopique à 1 an de patients mis sous faible dose de métronidazole (250mg x 3/j) en post-opératoire. La récurrence clinique n'est pas rapportée. Dans cette étude, le taux d'effets indésirables était de 22.9%, le taux d'arrêt du traitement pour effet indésirable 8.6 % [553]

Une autre alternative étudiée est l'usage de l'ornidazole, retrouvant une supériorité de ce dernier comparativement au placebo sur la récurrence clinique à un an et endoscopique à 3 et 12 mois. Cependant, 31.6% des patients sous ornidazole arrêtaient le traitement du fait d'effets indésirables [554]

D'autres antibiotiques, tels que la ciprofloxacine, ont été testés sans succès⁹³. Cependant, étant donné le rôle de la dysbiose dans la physiopathologie de la maladie de Crohn, et en particulier l'émergence d'éléments concernant la colonisation de l'iléon terminal par certaines espèces bactériennes et son possible rôle dans la récurrence endoscopique, d'autres interventions sur le microbiote sont à l'étude [555,556]

6.3.8. Autres traitements

Recommandations 6.15 Les probiotiques, la vitamine D ou la curcumine ne sont pas efficaces pour prévenir la RPO. (Grade B)

A ce jour, tous les essais comparant les probiotiques (Lactobacillus johnsonii LA1, Lactobacillus GG, VSL#3 qui est une association de 8 espèces) ne retrouvent pas de supériorité comparativement au placebo pour prévenir la récurrence endoscopique à 6 mois [204–206]

La curcumine en association avec l'azathioprine vs l'azathioprine en monothérapie, ne permet pas de diminuer la récurrence endoscopique à 6 mois [557]

De même, la supplémentation en vitamine D ne permet pas une meilleure prévention de la récurrence endoscopique ou clinique à 6 mois comparativement au placebo [558]

La nutrition entérale a été étudiée dans 3 essais prospectifs de qualité moyenne (faibles effectifs, critère de jugement principal mal défini, analyses en sous-groupe réalisées a posteriori, pas de randomisation), étudiant la nutrition entérale non exclusive chez des patients se posant eux-mêmes chaque soir une sonde naso-gastrique. Notons que la moitié des patients ne pouvaient être inclus, du fait notamment de difficultés à poser la sonde. Ces études retrouvent une supériorité de la nutrition entérale à partir d'un an de nutrition maintenue jusqu'à 5 ans si elle est poursuivie sur la récurrence clinique et endoscopique, mais pas chirurgicale, à condition que l'apport soit >1200 kcal/j ou qu'il s'agisse d'une nutrition élémentaire associée à un régime oral pauvre en graisses [559–561]. La mise en œuvre de ce traitement semble donc grandement compromise par sa tolérance ainsi que l'observance et l'adhésion des patients ;

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 [229,562].

L'iléo-coloscopie est l'examen de référence pour le diagnostic de la RPO endoscopique [6,229,562–565]. Du fait d'une meilleure acceptabilité et d'un impact économique potentiel, des moyens diagnostiques alternatifs ont été développés [562].

6.4.1. Iléo-coloscopie

Recommandations 6.16 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).

L'iléocoloscopie doit être réalisée systématiquement dans l'année qui suit le rétablissement de continuité indépendamment de la présence ou non de symptômes. Sur la base de l'essai de stratégie POCER, le meilleur moment pour réaliser cet examen semble être 6 mois après le rétablissement de continuité. 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, appelée RPO clinique [566]. Alors que des scores i0 et i1 avait un risque de RPO clinique < 15 % à 5 ans, ce risque était de 40 % pour les patients classés i2 et de près de 80 % pour ceux classés i3 ou i4 [171,554]. Par ailleurs, l'essai POCER a démontré qu'une stratégie basée sur coloscopie systématique à 6 mois et intensification thérapeutique basée sur le score de Rutgeerts était supérieure à un suivi clinique [567]. 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 aphthoïdes dans l'iléon néo-terminal = i2b) [567–569]. Les études comparant le devenir des patients i2a et i2b donnent des résultats discordants [570–574]. 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 [575]. Un essai contrôlé randomisé est en cours pour comparer l'introduction d'infliximab à l'absence de modification thérapeutique chez les patients n'ayant reçu aucun traitement ou de l'azathioprine en prévention de la RPO endoscopique et classés i2 à la coloscopie à 6 mois (POMEROL NCT05072782). Les travaux du groupe Remind sur la cohorte POP montrent que le risque de RPO clinique est proche entre une atteinte i2a et i2b mais que le phénotype est plus souvent sténosant dans les récurrences anastomotiques.[476]

D'autres scores endoscopiques ont été étudiés dans cette situation, parmi lesquels le POCER index, le SES-CD iléal et le MM-SES-CD mais ne sont pas recommandés en pratique [477,576]

6.4.2. Calprotectine fécale

Recommandations 6.18 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 µg/g est corrélée à l'absence RPO endoscopique (Grade C)

De très nombreuses études ont étudié l'usage de la calprotectine fécale pour le diagnostic de RPO endoscopique de la maladie de Crohn, avec des résultats concordants [43,67,428,577–582,582–590]. 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 %) [591] 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 µg/g [518,581,586,590].

Des mesures réalisées au cours d'un essai contrôlé randomisé rapportent une augmentation du risque de récurrence clinique de 18 % pour chaque augmentation de 10 % de la mesure de calprotectine fécale. [577,592,593]

Elle présente également un intérêt économique, la calprotectine permettant d'éviter jusqu'à plus 40 % de coloscopie selon les auteurs les plus optimistes [585], avec un gain estimé à 1010 \$/patient en 18 mois si elle permet de sélectionner les patients qui auront, ou non, une coloscopie de surveillance [594]

Concernant la capacité de la calprotectine fécale à prédire la RPO clinique, une étude prospective sur 20 patients en rémission à 6-12 mois de la chirurgie, retrouvait une calprotectine significativement associée au risque de récurrence clinique dans l'année à venir avec seuil à 170 µg/g [587] alors qu'une étude transversale sur 63 patients réalisée à distance de la chirurgie ne retrouve pas de corrélation entre la calprotectine et la RPO clinique, mais une association avec la RPO chirurgicale (p=0.04) [580]

Alors que le niveau de calprotectine fécale semble prendre quelques semaines à se normaliser après la chirurgie [577,587] des données encourageantes semblent montrer qu'un dosage de calprotectine précoce (à M3) pourrait prédire le risque de RPO endoscopique à 6 mois [577]. L'étude DESTINY 2 est un essai contrôlé randomisé qui évaluera l'efficacité d'une stratégie basée sur l'optimisation des traitements à 3 mois en fonction du niveau et de la cinétique de la calprotectine fécale.

A noter que la lactoferrine fécale a également fait l'objet d'études, et semble moins sensible et moins spécifique que la calprotectine fécale [580,587].

6.4.3. Échographie

Recommandations 6.19 L'entéro-IRM et l'échographie intestinale pourraient également permettre le diagnostic de récurrence post-opératoire, mais ne sont pas recommandés en l'absence de définition radiologique validée de la récurrence post-opératoire (Grade D).

L'usage de l'échographie est de plus en plus courant du fait d'une très bonne acceptabilité par les patients et d'un faible coût. L'échographie intestinale semble montrer bonne concordance avec la RPO endoscopique [164,592,593,595] avec ou sans doppler, avec ou sans préparation par polyéthylène glycol

[596,597]. 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 [598].

De nombreux travaux se sont penchés sur les capacités de l'échographie à prédire la RPO clinique et chirurgicale. Une étude prospective sur 25 patients retrouve une association avec la RPO clinique dans l'année plus forte pour la récurrence endoscopique qu'une paroi épaissie à l'échographie (>3.5mm) [599]. Une autre étude prospective sur 131 patients retrouve un risque de RPO clinique augmenté en cas d'épaisseur pariétale >6mm à 6 mois de la chirurgie (HR 6,5 [2,8-15,4]). Certains auteurs ont observé un risque de RPO clinique à 5 ans de 90 % chez les patients dont l'épaisseur augmente ou est stable à 12 mois de la chirurgie comparativement à l'épaisseur mesurée en pré-opératoire (diminution <40% par rapport à l'épaisseur pré-opératoire), contre 33% chez ceux dont la paroi a une épaisseur diminuée ou normale ($p < 0,0001$) [490].

L'échographie apparaît également capable de prédire la récurrence chirurgicale à 1 à 3 ans [600–602]. Il est intéressant de noter que dans leur étude rétrospective sur 196 patients, Cammarota *et al.* ont identifié un surrisque dès une épaisseur >3 mm (RR = 2,1 [1,12-3,74], et que le risque de chirurgie augmente progressivement avec l'épaisseur mesurée en échographie [602].

6.4.4. Imagerie par résonance magnétique

Du fait de son caractère non irradiant, des possibilités de relecture, et d'une meilleure acceptabilité que la coloscopie, l'entéro-IRM a été étudiée comme alternative à la coloscopie pour détecter une RPO endoscopique. Trois études ont évalué sa pertinence [581,603,603], 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 $\geq i3$) à 95,1 % ($\kappa=0,84$) [604]. Les 29 patients suivis prospectivement dans cette étude ont permis de comparer l'endoscopie (Rutgeerts $\geq i3$) et l'entéro-IRM (MR ≥ 2) pour prédire la récurrence clinique à 2 ans. Le Rutgeerts permet cette prédiction avec $p=0,043$; le MR score était jugée comparable par les auteurs, en l'absence de significativité ($p=0,09$) [603]. La concordance entre le MR score et la récurrence endoscopique a une sensibilité = 97 %, une spécificité = 84 %, AUC = 0,98 [598]. Baillet et collaborateurs ont également observé des performances intéressantes de l'IRM comme de la calprotectine fécale pour détecter des RPO endoscopiques $\geq i2b$ [581], mais la calprotectine semblait présenter une meilleure valeur prédictive négative. A noter qu'un épaissement pariétal péri-anastomotique était observé chez des patients sans RPO (conséquence probable de la chirurgie).

Un score spécifique de la RPO a récemment été proposé par Schaefer et collaborateurs, le MONITOR index. Ce dernier a l'avantage d'être comparé à une définition standard de la récurrence endoscopique (Rutgeerts $\geq i2a$), avec une AUC = 0,80. Un MONITOR index ≥ 1 prédit une récurrence endoscopique avec une sensibilité = 87 %, spécificité = 75 %, VPP = 84,6 % et VPN = 75 % [605].

6.4.5. Vidéo-capsule endoscopique

Recommandations 6.20 La vidéocapsule endoscopique pourrait être une alternative, même s'il n'existe pas de définition validée de la RPO avec cet examen (Grade D).

Les études portant sur la vidéo-capsule endoscopique sont moins nombreuses, mais les travaux sont encourageants. Un travail comparant le score de Lewis dans les 2-3 semaines post-opératoires au score à 6-8 mois, confirme sa capacité à évoluer au cours du suivi [606]. Une étude prospective incluant 105 patients retrouvait une supériorité de l'adaptation thérapeutique sur la capsule comparativement à une adaptation sur la clinique, bien que la méthodologie de cette étude soit peu codifiée [607].

Deux études prospectives [158,608] et une rétrospective [609] 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 [598]. La vidéocapsule a l'avantage de détecter des lésions suspendues, non visualisées par l'iléo-coloscopie. En particulier, dans leur étude rétrospective monocentrique sur 83 patients avec un risque de récurrence faible et sans traitement prophylactique, comparant la RPO clinique jusqu'à 19 mois selon que le traitement était adapté à l'endoscopie à 6-12 mois ou à la vidéo-capsule et à l'endoscopie, Han *et al.* retrouvaient un taux de RPO clinique de 2,7 % dans le groupe suivi par vidéo-capsule et iléo-coloscopie, contre 21,7 % dans le groupe suivi par iléo-coloscopie seule ($p=0,019$) [609]

6.4.6. Tomodensitométrie

Recommandations 6.21 Compte-tenu des alternatives et de son caractère irradiant, l'entéro-TDM ne doit pas être utilisé pour rechercher une RPO endoscopique (Grade D).

L'entéroscanner, préparé par voie haute ou basse, et la coloscopie virtuelle, ont une association significative avec la récurrence endoscopique généralement définie par un score de Rutgeerts ≥ 3 [610–613]. La tomodensitométrie pourrait permettre de différencier une sténose fibreuse d'une récurrence de la maladie, de détecter des atteintes proximales et des complications de la maladie. Cependant, la tomodensitométrie est irradiante et ne doit donc pas être recommandée en surveillance post-opératoire.

6.5. Traitement de la récurrence post-opératoire avérée

Recommandations 6.22 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 6.23 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.

Reinisch et collaborateurs ont mené un essai contrôlé randomisé multicentrique incluant 78 patients comparant la mésalamine à l'azathioprine sur la récurrence endoscopique 6 à 24 mois après la chirurgie, dont le critère de jugement principal (RPO clinique ou arrêt pour effet indésirable à 1 an) était négatif. En revanche, dans le groupe sous azathioprine, la RPO clinique était plus rare ($p=0,03$) et une baisse du Rutgeerts ≥ 1 point plus fréquente ($p=0,023$) [614].

Un essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle chez 46 patients sous mésalamine 2,4g/j mis en systématique post-opératoire, compare l'azathioprine à l'augmentation de mésalamine à 4 g/j. Le critère de jugement principal était double : amélioration endoscopique (baisse du Rutgeerts de ≥ 2

points) et échec thérapeutique (RPO clinique ou arrêt du traitement) à 1 an du changement thérapeutique, et étaient tous deux négatifs. En revanche, l'amélioration du score de Rutgeerts de ≥ 1 point était significativement plus fréquente dans le groupe azathioprine ($p=0,035$). Avec un suivi médian de 60 mois, la RPO clinique n'était pas différente entre les groupes ($p=0,55$) [567].

Sorrentino *et al.* ont réalisé une étude pilote en ouvert, non randomisée, comparant la mésalamine (2,4g/j) à l'infliximab chez 24 patients avec RPO endoscopique à 6 mois, avec comme critère de jugement la RPO endoscopique à 1 an de la chirurgie. Cette étude était positive en faveur de l'infliximab ($p=0,01$) [584].

Une autre étude prospective non randomisée comparait la mésalamine (3 g/j), à l'azathioprine et à l'infliximab chez 26 patients avec RPO endoscopique à 6 mois, sur la RPO clinique à 1 an. Les auteurs montraient une supériorité de l'infliximab sur la mésalamine (38 % et 0 %, $p=0,01$) [615]. Une méta-analyse basée sur ces deux essais conclue à une supériorité de l'infliximab sur les contrôles testés pour induire la rémission endoscopique à 6 mois de traitement d'une récurrence endoscopique avérée (OR 16,64 [2,51-110,27], NNT = 2,26) [509].

Pour l'azathioprine, dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé comparant l'azathioprine en prévention par rapport au traitement de la RPO endoscopique à 6 mois, 6/10 des patients mis sous azathioprine à S24 pour traiter la RPO endoscopique étaient en rémission endoscopique à S102 [616].

Pour l'infliximab, une étude prolongée a été menée suite à un essai contrôlé randomisé comparant la récurrence post-opératoire à 1 an sous infliximab vs placebo [525] les patients ayant reçu le placebo ont pu débiter un traitement par infliximab. Parmi eux, 7 patients avec RPO endoscopique ont débuté l'infliximab dans ces conditions, avec à 2 ans post-opératoire 5 patients (71,4%) en rémission endoscopique, les 2 autres ayant nécessité une nouvelle chirurgie.

Dans une cohorte prospective étudiant les facteurs associés à la RPO endoscopique et clinique des patients sous anti-TNF en post-opératoire, Buisson *et al.* retrouvaient une réduction du risque de RPO clinique en cas d'introduction d'anti-TNF pour RPO endoscopique chez des patients sans biothérapie post-opératoire (y compris s'ils recevaient une prophylaxie par azathioprine ou métronidazole), comparativement aux autres traitements (HR 3,10 [1,09-8,83]). Concernant les stratégies observées dans la cohorte, en cas de récurrence endoscopique chez un patient déjà sous anti-TNF, la stratégie la plus efficace pour prévenir la RPO clinique était l'optimisation de l'anti-TNF associée à l'introduction d'azathioprine, comparativement à l'optimisation seule ou au changement pour du vedolizumab (HR 3,12 [1,17-8,32]) [540].

Deux études prospectives ouvertes rapportent les résultats d'adalimumab en traitement de la RPO endoscopique. Dans la première, chez 15 patients en RPO endoscopique à 6 mois, dont 9 en RPO clinique, 6/15 (60 %) des patients étaient en rémission endoscopique à 24 mois de traitement, alors que 5 des 9 patients (55,6 %) qui étaient initialement en RPO clinique étaient en rémission clinique et 2/9 (22,2 %) avaient été opérés [617].

Dans l'étude POCER, essai de stratégie comparant l'escalade thérapeutique guidée par la clinique à celle guidée par l'endoscopie chez une population mise sous azathioprine (ou adalimumab si intolérance) en cas de risque élevée de récurrence post-opératoire, 47 patients ont été optimisés pour récurrence endoscopique à 6 mois : soit par introduction d'azathioprine chez le patient non traité, soit par ajout d'adalimumab si le patient avait été mis sous azathioprine en post-opératoire, soit par optimisation de l'adalimumab à 40mg/semaine. Au total, 12 mois après cette modification thérapeutique, 2/8 (25 %) des patients mis sous azathioprine, 13/33 (39 %) sous combinaison adalimumab-azathioprine et 3/6 (50 %) sous adalimumab optimisé étaient en rémission endoscopique.

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

Recommandations 6.24 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 6.25 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 6.26 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'efficacité de la surveillance endoscopique sur la prévention de la RPO clinique et chirurgicale était rapportée de façon constante par des études rétrospectives, jusqu'à 20 ans après la chirurgie pour l'une d'entre elles¹⁹, 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 [480,567,618,619]. 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 cette étude, les patients présentant au moins un facteur de risque de récurrence parmi un tabagisme actif, un phénotype fistulisant ou un antécédent de résection) recevaient un traitement post-opératoire par azathioprine, ou par adalimumab en cas d'intolérance ou de contre-indication. A 6 mois, s'ils présentaient une récurrence endoscopique, l'azathioprine était introduite chez le patient sans prophylaxie initiale, les patients sous azathioprine recevaient une combinaison avec de l'adalimumab, et les patients sous adalimumab avaient une optimisation à 40 mg/semaine. A 18 mois, 49% des patients optimisés sur l'endoscopie, contre 67 % sur la clinique, présentaient une récurrence endoscopique ($p=0,03$). Concernant la récurrence clinique (CDAI >200), elle a eu lieu chez 27 % dans le groupe adapté sur l'endoscopie, contre 40 % dans le groupe adapté à la clinique ($p=0,08$). Seuls deux patients ont été réopérés au cours de l'étude [567]. 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.

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 claire. Pour bien comprendre la problématique, rappelons ici quelques éléments contextuels. Comme décrit plus haut, 75 % des patients vont présenter une RPO endoscopique dans l'année suivant la chirurgie et 90 % à plus long terme [464,468,620]. La RPO endoscopique est fortement prédictive du risque de RPO clinique avec 50% des patients présentant une RPO clinique à 5 ans en l'absence de prophylaxie. Les biothérapies sont les traitements les plus efficaces pour prévenir la RPO endoscopique. Il est donc tentant de proposer une prophylaxie systématique par biothérapie à tous les patients. Cependant, il faut garder en tête qu'au moins 10 % des patients ne présenteront pas de RPO endoscopique en l'absence de traitement. Prescrire une prophylaxie à ce sous-groupe de patients pourrait représenter une forme de surtraitement. L'enjeu est donc d'identifier ces patients à faible risque pour éviter de les exposer inutilement à des médicaments. Il faut reconnaître que la performance des facteurs de risque de RPO décrits dans la littérature est limitée. A titre d'exemple, dans l'étude POCER, les patients considérés à faible risque (absence de tabagisme, phénotype fistulisant ou d'antécédent de résection) présentaient un risque de RPO endoscopique de 38 % à 6 mois et 50 % à 18 mois ce qui paraît

un peu élevé pour une population dite à « faible risque ». A l'inverse, dans l'essai PREVENT, le taux de RPO endoscopique à 18 mois dans le groupe placebo chez les patients considérés à haut risque (un facteur parmi tabagisme, phénotype fistulisant, antécédent de résection > 10 ans ou ≥ 3 , ou LAP) était de 51,3 %. Malgré cela, l'utilisation des facteurs de risque de RPO endoscopiques pour décider ou non de prescrire un traitement pour prévenir la RPO endoscopique est sans doute la meilleure option à l'heure actuelle.

Si l'idée de traiter systématiquement les patients « à risque » par biothérapie dans les 2 à 4 semaines après le rétablissement de continuité (top down) est séduisante, elle expose à un risque de surtraiter certains patients. Se pose donc la question de savoir quelle est la meilleure stratégie entre le top down et une stratégie d'escalade thérapeutique qui consisterait à ne pas traiter les patients en prévention de la RPO endoscopique et à adapter le traitement en fonction des résultats de l'endoscopie à 6 mois. A ce jour, aucun essai contrôlé randomisé de stratégie n'a permis de répondre à la question. Pour autant, certaines études de cohorte ont tenté de donner des éléments pour avancer sur cette question [483,619,621,622]. 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 [621]. L'étude française TIMES UP (n=115 patients) a comparé après ajustement sur des scores de propension, les patients ayant reçu une biothérapie en prévention de la RPO (top down) à ceux n'ayant reçu aucun traitement ou de l'azathioprine (escalade thérapeutique) [622]. Tous les patients avaient réalisé une coloscopie à 6 mois avec intensification thérapeutique en cas de RPO endoscopique avérée. De manière concordante avec la littérature existante, le taux de RPO endoscopique à 6 mois était plus faible (46,8 % vs 65,9 %, $p = 0,042$) dans le groupe top down. Malgré une tendance, la stratégie top down ne faisait pas significativement mieux que l'escalade thérapeutique pour prévenir de RPO clinique (HR = 0,86 [0,44-1,66], $p = 0,66$) ou de progression de la destruction intestinale (HR = 0,81 [0,63-1,06], $p = 0,12$). Malgré cela, deux autres résultats sont à souligner dans cette étude. Le premier est que le risque de RPO clinique ou de progression de la destruction intestinale, chez les patients i0 ou i1 à 6 mois post-opératoire, était plus important dans la stratégie escalade thérapeutique suggérant que les biothérapies seraient plus efficaces pour diminuer ces risques de récurrence à long terme. Le deuxième, est que le score de Rutgeerts et plus spécifiquement la RPO endoscopique $\geq i2$, restaient fortement prédictifs du risque de RPO clinique ou de progression de la destruction intestinale malgré l'intensification thérapeutique réalisée à 6 mois. Cette donnée est majeure puisqu'elle montre que l'intervention thérapeutique à 6 mois ne permet pas de rattraper les patients avec RPO endoscopique en leur évitant une réapparition des symptômes [571,621]. En plus des arguments susmentionnés, ce dernier point plaide donc fortement en faveur d'une stratégie de top down dans les limites d'une stratification imparfaite du risque de RPO en post-opératoire immédiat. Des essais randomisés de stratégie sont nécessaires pour trancher définitivement cette question.

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 Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, *et al.* A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122:512–30. doi: 10.1053/gast.2002.31072
- 10 Lahiff C, Safaie P, Awais A, *et al.* The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:786–94. doi: 10.1111/apt.12262
- 11 Baars JE, Nuij VJAA, Oldenburg B, *et al.* Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1634–40. doi: 10.1002/ibd.21925
- 12 Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:661–5. doi: 10.1097/00054725-200409000-00026
- 13 Sachar DB, Biomarkers Task Force of the IOIBD. Role of biomarkers in the study and management of inflammatory bowel disease: a “nonsystematic” review. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:2511–8. doi: 10.1097/MIB.0000000000000135
- 14 D'Haens GR, Fedorak R, Lémann M, *et al.* Endpoints for clinical trials evaluating disease modification and structural damage in adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1599–604. doi: 10.1002/ibd.21034
- 15 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
- 16 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
- 17 Magro E, Gentric J-C, Talagas M, *et al.* Venous organization in the transverse foramen: dissection, histology, and magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 2015;123:118–25. doi: 10.3171/2014.10.JNS14906
- 18 Benitez J-M, Meuwis M-A, Reenaers C, *et al.* Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. *Gut*. 2013;62:1806–16. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303957

- 19 Novak KL, Panaccione R. Will cross-sectional imaging replace endoscopy for monitoring response to therapy in Crohn's disease? *Gastroenterology*. 2014;146:334–6. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.020
- 20 Bryant RV, Winer S, Travis SPL, *et al*. Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is "complete" remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1582–97. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.011
- 21 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
- 22 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
- 23 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
- 24 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
- 25 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
- 26 Peyrin-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
- 27 Pariente B, Cosnes J, Danese S, *et al*. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1415–22. doi: 10.1002/ibd.21506
- 28 Pariente B, Mary J-Y, Danese S, *et al*. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2015;148:52-63.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.015
- 29 Le Berre C, Peyrin-Biroulet L, SPIRIT-IOIBD study group. Selecting End Points for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT Consensus From the IOIBD. *Gastroenterology*. 2021;160:1452-1460.e21. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.065
- 30 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
- 31 Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, *et al*. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:650–6. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.019
- 32 Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:948–54. doi: 10.1080/00365520801957149
- 33 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
- 34 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
- 35 Louis E, Mary J-Y, Vernier-Massouille G, *et al*. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped.

- Gastroenterology*. 2012;142:63-70.e5; quiz e31. doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.034
- 36 Siegel CA, Whitman CB, Spiegel BMR, *et al.* Development of an index to define overall disease severity in IBD. *Gut*. 2018;67:244–54. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312648
- 37 Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, *et al.* Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:707–12. doi: 10.1097/01.mib.0000173271.18319.53
- 38 Mylonaki M, Langmead L, Pantes 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
- 39 Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, *et al.* Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*. 1982;12:351–9. doi: 10.1111/j.1365-2362.1982.tb02244.x
- 40 Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, *et al.* Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1309–14. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07458.x
- 41 Zappa M, Stefanescu C, Cazals-Hatem D, *et al.* Which magnetic resonance imaging findings accurately evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? A retrospective comparison with surgical pathologic analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:984–93. doi: 10.1002/ibd.21414
- 42 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
- 43 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
- 44 Jones J, Loftus EV, Panaccione R, *et al.* Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1218–24. doi: 10.1016/j.cgh.2008.06.010
- 45 D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, *et al.* Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:2218–24. doi: 10.1002/ibd.22917
- 46 Jostins L, Ripke S, Weersma RK, *et al.* Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491:119–24. doi: 10.1038/nature11582
- 47 Elding H, Lau W, Swallow DM, *et al.* Refinement in localization and identification of gene regions associated with Crohn disease. *Am J Hum Genet*. 2013;92:107–13. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.11.004
- 48 Adler J, Rangwalla SC, Dwamena BA, *et al.* The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:699–712. doi: 10.1038/ajg.2011.19
- 49 Armuzzi A, Ahmad T, Ling K-L, *et al.* Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut*. 2003;52:1133–9. doi: 10.1136/gut.52.8.1133
- 50 Rieder F, Schleder S, Wolf A, *et al.* Serum anti-glycan antibodies predict complicated Crohn's disease behavior: a cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1367–75. doi: 10.1002/ibd.21179
- 51 Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, *et al.* Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1105–11. doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.032
- 52 Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--

- 'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol*. 1978;31:567–77. doi: 10.1136/jcp.31.6.567
- 53 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
- 54 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
- 55 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
- 56 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
- 57 Harpentier 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
- 58 Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9:353–9. doi: 10.1097/00042737-199704000-00007
- 59 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
- 60 Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*. 1975;68:627–35.
- 61 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
- 62 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
- 63 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
- 64 Andersson RE, Olaison G, Tysk C, *et al*. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124:40–6. doi: 10.1053/gast.2003.50021
- 65 Bridger S, Lee JCW, Bjarnason I, *et al*. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut*. 2002;51:21–5. doi: 10.1136/gut.51.1.21
- 66 Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, *et al*. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1399–406. doi: 10.1038/ajg.2012.196
- 67 Garcia-Planella E, Mañosa M, Cabré E, *et al*. Fecal Calprotectin Levels Are Closely Correlated with the Absence of Relevant Mucosal Lesions in Postoperative Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2879–85. doi: 10.1097/MIB.0000000000000960
- 68 Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, *et al*. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2009;137:495–501. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.001
- 69 Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, *et al*. Aspirin, nonsteroidal anti-

- inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156:350–9. doi: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00007
- 70 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
- 71 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
- 72 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
- 73 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
- 74 D'Incà R, Dal Pont E, Di Leo V, *et al.* Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22:429–37. doi: 10.1007/s00384-006-0159-9
- 75 Gaya DR, Lyon TDB, Duncan A, *et al.* Faecal calprotectin in the assessment of Crohn's disease activity. *QJM.* 2005;98:435–41. doi: 10.1093/qjmed/hci069
- 76 Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, *et al.* A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut.* 2000;47:506–13. doi: 10.1136/gut.47.4.506
- 77 Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:637–45. doi: 10.1038/ajg.2013.131
- 78 Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem.* 2006;52:171–81. doi: 10.1373/clinchem.2005.058560
- 79 Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, *et al.* Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2410–22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00840.x
- 80 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
- 81 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
- 82 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)
- 83 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
- 84 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
- 85 Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, *et al.* Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:308–16. doi: 10.1177/0148607110381267
- 86 Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, *et al.* Vitamin D status: United States, 2001–2006. *NCHS Data Brief.* 2011;1–8.
- 87 Zullo S, Jambaulikar G, Rustgi A, *et al.* Risk Factors for Vitamin D Deficiency and Impact of Repletion in a Tertiary Care Inflammatory Bowel Disease Population. *Dig Dis Sci.*

2017;62:2072–8. doi: 10.1007/s10620-017-4614-y

88 Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1961–81. doi: 10.1002/ibd.22906

89 Weissshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18:576–81. doi: 10.1097/MCO.0000000000000226

90 Wang 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

91 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

92 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

93 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

94 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

95 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

96 Cherian S, Singh P. Is routine ileoscopy useful? An observational study of procedure times, diagnostic yield, and learning curve. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2324–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40730.x

97 Allez M, Lemann M, Bonnet J, *et al*. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:947–53. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05614.x

98 Horsthuis K, Stokkers PCF, Stoker J. Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities. *Abdom Imaging*. 2008;33:407–16. doi: 10.1007/s00261-007-9276-3

99 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

100 Marshall JK, Cawdron R, Zealley I, *et al*. Prospective comparison of small bowel meal with pneumocolon versus ileo-colonoscopy for the diagnosis of ileal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1321–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30499.x

101 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

102 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

103 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

104 Wagtmans MJ, van Hogezaand RA, Griffioen G, *et al*. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Neth J Med*. 1997;50:S2-7. doi: 10.1016/s0300-2977(96)00063-0

- 105 Witte AM, Veenendaal RA, Van Hogezaand RA, *et al.* Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: the value of endoscopic examination. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1998;225:100–5. doi: 10.1080/003655298750027308
- 106 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
- 107 Casella G, D'Inca 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
- 108 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
- 109 Voderholzer WA, Beinhöelzl 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
- 110 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
- 111 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
- 112 Wai 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
- 113 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
- 114 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
- 115 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
- 116 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
- 117 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
- 118 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
- 119 Kopylov U, Yablecovitch D, Lahat A, *et al.* Detection of Small Bowel Mucosal Healing and Deep Remission in Patients With Known Small Bowel Crohn's Disease Using Biomarkers, Capsule Endoscopy, and Imaging. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1316–23. doi: 10.1038/ajg.2015.221
- 120 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

- 121 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
- 122 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
- 123 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
- 124 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
- 125 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
- 126 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
- 127 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
- 128 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
- 129 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
- 130 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.
- 131 Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, *et al.* Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 1995;42:232–7. doi: 10.1016/s0016-5107(95)70097-8
- 132 Geboes K. Pathology of inflammatory bowel diseases (IBD): variability with time and treatment. *Colorectal Dis.* 2001;3:2–12. doi: 10.1046/j.1463-1318.2001.00187.x
- 133 Markowitz J, Kahn E, Grancher K, *et al.* Atypical rectosigmoid histology in children with newly diagnosed ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:2034–7.
- 134 Robert ME, Tang L, Hao LM, *et al.* Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:183–9. doi: 10.1097/00000478-200402000-00005
- 135 Tanaka M, Riddell RH. The pathological diagnosis and differential diagnosis of Crohn's disease. *Hepatogastroenterology.* 1990;37:18–31.
- 136 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
- 137 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
- 138 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
- 139 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
- 140 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
- 141 Langner C, Magro F, Driessen A, *et al*. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch*. 2014;464:511–27. doi: 10.1007/s00428-014-1543-4
- 142 Tursi A, Inchingolo CD, Nenna R, *et al*. Pattern of mucosal tumor necrosis factor-alpha expression in segmental colitis associated with diverticula suggests a truly autonomous clinical entity. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1315–7. doi: 10.1002/ibd.20438
- 143 Lamps LW, Knappe WL. Diverticular disease-associated segmental colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:27–31. doi: 10.1016/j.cgh.2006.10.024
- 144 Scowcroft CW, Sanowski RA, Kozarek RA. Colonoscopy in ischemic colitis. *Gastrointest Endosc*. 1981;27:156–61. doi: 10.1016/s0016-5107(81)73182-1
- 145 Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. *Gastroenterology*. 2000;118:954–68. doi: 10.1016/s0016-5085(00)70183-1
- 146 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
- 147 Gourtsoyannis 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
- 148 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
- 149 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
- 150 Qiu Y, Mao R, Chen B-L, *et al*. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:134–46. doi: 10.1111/apt.12815
- 151 Koh DM, Miao Y, Chinn RJ, *et al*. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177:1325–32. doi: 10.2214/ajr.177.6.1771325
- 152 Ho IKH, Cash BD, Cohen H, *et al*. Radiation exposure in gastroenterology: improving patient and staff protection. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1180–94. doi: 10.1038/ajg.2014.122
- 153 Israeli E, Ying S, Henderson B, *et al*. The impact of abdominal computed tomography in a tertiary referral centre emergency department on the management of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:513–21. doi: 10.1111/apt.12410
- 154 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

- 155 Martínez MJ, Ripollés T, Paredes JM, *et al.* Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging*. 2009;34:141–8. doi: 10.1007/s00261-008-9365-y
- 156 Fraquelli M, Colli A, Casazza G, *et al.* Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology*. 2005;236:95–101. doi: 10.1148/radiol.2361040799
- 157 Maconi G, Radice E, Greco S, *et al.* Bowel ultrasound in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:93–112. doi: 10.1016/j.bpg.2005.09.001
- 158 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
- 159 Rapaccini GL, Pompili M, Orefice R, *et al.* Contrast-enhanced power doppler of the intestinal wall in the evaluation of patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:188–94. doi: 10.1080/00365520310008223
- 160 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
- 161 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
- 162 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
- 163 Calabrese E, Rispo A, Zorzi F, *et al.* Ultrasonography Tight Control and Monitoring in Crohn's Disease During Different Biological Therapies: A Multicenter Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:e711–22. doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.030
- 164 Pallotta N, Giovannone M, Pezzotti P, *et al.* Ultrasonographic detection and assessment of the severity of Crohn's disease recurrence after ileal resection. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:69. doi: 10.1186/1471-230X-10-69
- 165 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
- 166 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.
- 167 Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;1:514. doi: 10.1016/s0140-6736(80)92767-1
- 168 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
- 169 Daperno 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
- 170 Narula N, Wong ECL, Colombel J-F, *et al.* Predicting endoscopic remission in Crohn's disease by the modified multiplier SES-CD (MM-SES-CD). *Gut*. 2022;71:1078–87. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323799
- 171 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
- 172 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
- 173 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

- 174 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
- 175 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
- 176 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
- 177 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/ijaa112
- 178 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
- 179 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
- 180 Feuerstein JD, Ho EY, Schmidt 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
- 181 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
- 182 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/ijz180
- 183 Rasmussen SN, Lauritsen K, Tage-Jensen U, *et al.* 5-Aminosalicylic acid in the treatment of Crohn's disease. A 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22:877–83. doi: 10.3109/00365528708991929
- 184 Tremaine WJ, Schroeder KW, Harrison JM, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol*. 1994;19:278–82. doi: 10.1097/00004836-199412000-00003
- 185 Malchow H, Ewe K, Brandes JW, *et al.* European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86:249–66.
- 186 Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, *et al.* Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1993;104:1293–301. doi: 10.1016/0016-5085(93)90337-c
- 187 Summers RW, Switz DM, Sessions JT, *et al.* National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77:847–69.
- 188 Lim W-C, Wang Y, MacDonald JK, *et al.* Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD008870. doi: 10.1002/14651858.CD008870.pub2
- 189 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
- 190 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

- 191 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
- 192 Arnold GL, Beaves MR, Pryjduin VO, *et al.* Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8:10–5. doi: 10.1097/00054725-200201000-00002
- 193 Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:725–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01842.x
- 194 Colombel JF, Lémann M, Cassagnou M, *et al.* A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol.* 1999;94:674–8. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.935_q.x
- 195 Feller M, Huwiler K, Schoepfer A, *et al.* Long-term antibiotic treatment for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2010;50:473–80. doi: 10.1086/649923
- 196 Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, *et al.* Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:661–73. doi: 10.1038/ajg.2011.72
- 197 Selby W, Pavli P, Crotty B, *et al.* Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and cefazolin for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2007;132:2313–9. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.031
- 198 Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ, *et al.* Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2002;123:33–40. doi: 10.1053/gast.2002.34225
- 199 Sutherland L, Singleton J, Sessions J, *et al.* Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut.* 1991;32:1071–5. doi: 10.1136/gut.32.9.1071
- 200 Rhodes JM, Subramanian S, Flanagan PK, *et al.* Randomized Trial of Ciprofloxacin Doxycycline and Hydroxychloroquine Versus Budesonide in Active Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* 2021;66:2700–11. doi: 10.1007/s10620-020-06477-y
- 201 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
- 202 Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, *et al.* A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:833–9. doi: 10.1097/01.mib.0000175905.00212.2c
- 203 Chermesh I, Tamir A, Reshef R, *et al.* Failure of Synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2007;52:385–9. doi: 10.1007/s10620-006-9549-7
- 204 Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N, *et al.* The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:928–935.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2014.10.031
- 205 Marteau P, Lémann M, Seksik P, *et al.* Ineffectiveness of Lactobacillus johnsonii LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut.* 2006;55:842–7. doi: 10.1136/gut.2005.076604
- 206 Prantera C, Scribano ML, Falasco G, *et al.* Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. *Gut.* 2002;51:405–9. doi: 10.1136/gut.51.3.405
- 207 Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, *et al.* Lactobacillus GG in inducing and

- maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2004;4:5. doi: 10.1186/1471-230X-4-5
- 208 Van Gossum A, Dewit O, Louis E, *et al.* Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:135–42. doi: 10.1002/ibd.20063
- 209 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
- 210 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
- 211 Singleton JW, Law DH, Kelley ML, *et al.* National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology.* 1979;77:870–82.
- 212 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
- 213 Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, *et al.* Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:836–41. doi: 10.1056/NEJM199409293311303
- 214 Suzuki Y, Motoya S, Takazoe M, *et al.* Efficacy and tolerability of oral budesonide in Japanese patients with active Crohn's disease: a multicentre, double-blind, randomized, parallel-group Phase II study. *J Crohns Colitis.* 2013;7:239–47. doi: 10.1016/j.crohns.2012.06.006
- 215 Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, *et al.* A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:370–4. doi: 10.1056/NEJM199808063390603
- 216 Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, *et al.* Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1748–54. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05835.x
- 217 Tromm A, Bunganič I, Tomsova E, *et al.* Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2011;140:425-434.e1; quiz e13-14. doi: 10.1053/j.gastro.2010.11.004
- 218 Yokoyama T, Ohta A, Motoya S, *et al.* Efficacy and Safety of Oral Budesonide in Patients with Active Crohn's Disease in Japan: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Phase 3 Study. *Inflamm Intest Dis.* 2018;2:154–62. doi: 10.1159/000484047
- 219 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
- 220 Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, *et al.* Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology.* 1998;115:835–40. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70254-9
- 221 Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, *et al.* A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1994;331:842–5. doi: 10.1056/NEJM199409293311304
- 222 Campieri M, Ferguson A, Doe W, *et al.* Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut.* 1997;41:209–14. doi: 10.1136/gut.41.2.209
- 223 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
- 224 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
- 225 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
- 226 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
- 227 Gatti S, Galeazzi T, Franceschini E, *et al.* Effects of the Exclusive Enteral Nutrition on the Microbiota Profile of Patients with Crohn's Disease: A Systematic Review. *Nutrients.* 2017;9:832. doi: 10.3390/nu9080832
- 228 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
- 229 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
- 230 Levine A, Wine E, Assa A, *et al.* Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019;157:440–450.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.021
- 231 Lewis JD, Sandler RS, Brotherton C, *et al.* A Randomized Trial Comparing the Specific Carbohydrate Diet to a Mediterranean Diet in Adults With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2021;161:837–852.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2021.05.047
- 232 Sigall Boneh R, Sarbagili Shabat C, Yanai H, *et al.* Dietary Therapy With the Crohn's Disease Exclusion Diet is a Successful Strategy for Induction of Remission in Children and Adults Failing Biological Therapy. *J Crohns Colitis.* 2017;11:1205–12. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx071
- 233 Svolos V, Hansen R, Nichols B, *et al.* Treatment of Active Crohn's Disease With an Ordinary Food-based Diet That Replicates Exclusive Enteral Nutrition. *Gastroenterology.* 2019;156:1354–1367.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.002
- 234 Yanai H, Levine A, Hirsch A, *et al.* The Crohn's disease exclusion diet for induction and maintenance of remission in adults with mild-to-moderate Crohn's disease (CDED-AD): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:49–59. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00299-5
- 235 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
- 236 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
- 237 Bischoff SC, Bager P, Escher J, *et al.* ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2023;42:352–79. doi: 10.1016/j.clnu.2022.12.004
- 238 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
- 239 Ewe K, Press AG, Singe CC, *et al.* Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1993;105:367–72. doi: 10.1016/0016-5085(93)90709-l

- 240 Klein M, Binder HJ, Mitchell M, *et al.* Treatment of Crohn's disease with azathioprine: a controlled evaluation. *Gastroenterology*. 1974;66:916–22.
- 241 Oren R, Moshkowitz M, Odes S, *et al.* Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:2203–9.
- 242 Present DH, Korelitz BI, Wisch N, *et al.* Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med*. 1980;302:981–7. doi: 10.1056/NEJM198005013021801
- 243 Reinisch W, Panés J, Lémann M, *et al.* A multicenter, randomized, double-blind trial of everolimus versus azathioprine and placebo to maintain steroid-induced remission in patients with moderate-to-severe active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2284–92. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02024.x
- 244 Rhodes J, Bainton D, Beck P, *et al.* Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet*. 1971;2:1273–6. doi: 10.1016/s0140-6736(71)90598-8
- 245 Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, *et al.* Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet*. 1971;2:944–7. doi: 10.1016/s0140-6736(71)90268-6
- 246 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
- 247 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
- 248 Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, *et al.* Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: a randomised, investigator-blind study. *Dig Liver Dis*. 2003;35:619–27. doi: 10.1016/s1590-8658(03)00372-4
- 249 Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, *et al.* 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:1227–33. doi: 10.1097/00042737-200012110-00010
- 250 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
- 251 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
- 252 Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, *et al.* Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:433–42; quiz 464. doi: 10.1016/j.gie.2005.08.011
- 253 Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, *et al.* Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2021;160:2340–53. doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.068
- 254 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
- 255 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
- 256 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

- 257 Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2003:CD003574. doi: 10.1002/14651858.CD003574.pub2
- 258 Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD006893. doi: 10.1002/14651858.CD006893
- 259 Cholanpranee 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
- 260 Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, *et al.* Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:644–59, quiz 660. doi: 10.1038/ajg.2011.73
- 261 Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, *et al.* Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015;148:344–354.e5; quiz e14–15. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.011
- 262 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
- 263 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
- 264 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
- 265 Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, *et al.* The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* 2014;63:1258–64. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305259
- 266 Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, *et al.* Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis.* 2016;10:1259–66. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw152
- 267 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
- 268 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
- 269 Singh S, Stitt LW, Zou G, *et al.* Early combined immunosuppression may be effective and safe in older patients with Crohn's disease: post hoc analysis of REACT. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:1188–94. doi: 10.1111/apt.15214
- 270 Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, *et al.* Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2018;155:337–346.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.012
- 271 Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, *et al.* Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA.* 2017;318:1679–86. doi: 10.1001/jama.2017.16071

- 272 Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, *et al.* Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2012;367:1519–28. doi: 10.1056/NEJMoa1203572
- 273 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
- 274 Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, *et al.* Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2018;155:1045–58. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.035
- 275 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
- 276 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
- 277 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
- 278 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
- 279 Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Kierkus J, *et al.* Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2022;162:495–508. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.050
- 280 Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, *et al.* Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. *Gastroenterology.* 2022;162:1650–1664.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2022.01.047
- 281 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
- 282 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
- 283 Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, *et al.* Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:819–28. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30188-6
- 284 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
- 285 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
- 286 Tremaine WJ. Gastroduodenal Crohn's disease: medical management. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:127–8; discussion 131. doi: 10.1097/00054725-200303000-00008
- 287 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/jjz201
- 288 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

- 289 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
- 290 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
- 291 D'Haens G, Baert F, van Assche G, *et al.* Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet.* 2008;371:660–7. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60304-9
- 292 Khanna R, Bressler B, Levesque BG, *et al.* Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:1825–34. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00068-9
- 293 Colombel J-F, Reinisch W, Mantzaris GJ, *et al.* Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:734–46. doi: 10.1111/apt.13139
- 294 Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, *et al.* Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:213–21. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.015
- 295 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
- 296 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
- 297 Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, *et al.* Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIRIC trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:900–7. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30117-5
- 298 de Groof EJ, Stevens TW, Eshuis EJ, *et al.* Cost-effectiveness of laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab treatment of terminal ileitis in Crohn's disease: the LIRIC Trial. *Gut.* 2019;68:1774–80. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317539
- 299 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
- 300 Macaluso FS, Grova M, Saladino M, *et al.* The effectiveness of ustekinumab and vedolizumab as third-line biologic therapy in patients with Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2023;55:471–7. doi: 10.1016/j.dld.2022.08.028
- 301 Onali S, Pugliese D, Caprioli FA, *et al.* An Objective Comparison of Vedolizumab and Ustekinumab Effectiveness in Crohn's Disease Patients' Failure to TNF-Alpha Inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2022;117:1279–87. doi: 10.14309/ajg.0000000000001773
- 302 Manlay L, Boschetti G, Pereira B, *et al.* Comparison of short- and long-term effectiveness between ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53:1289–99. doi: 10.1111/apt.16377
- 303 Biemans VBC, van der Woude CJ, Dijkstra G, *et al.* Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:123–34. doi:

10.1111/apt.15745

304 Alric H, Amiot A, Kirchgesner J, *et al.* The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:948–57. doi: 10.1111/apt.15706

305 Townsend T, Razanskaite V, Dodd S, *et al.* Comparative effectiveness of ustekinumab or vedolizumab after one year in 130 patients with anti-TNF-refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:1341–52. doi: 10.1111/apt.16057

306 Parrot L, Dong C, Carbonnel F, *et al.* Systematic review with meta-analysis: the effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55:380–8. doi: 10.1111/apt.16714

307 Ibing S, Cho JH, Böttinger EP, *et al.* Second-Line Biologic Therapy Following Tumor Necrosis Factor Antagonist Failure: A Real-World Propensity Score-Weighted Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:2629–38. doi: 10.1016/j.cgh.2023.01.038

308 Dulai PS, Boland BS, Singh S, *et al.* Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Vedolizumab Treatment in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2018;155:687–695.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.039

309 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

310 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/jjx144

311 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

312 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

313 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

314 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

315 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

316 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

317 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

318 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

319 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
- 320 Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, *et al.* A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis*. 1975;20:721-6. doi: 10.1007/BF01070829
- 321 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
- 322 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
- 323 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
- 324 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
- 325 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
- 326 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
- 327 Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, *et al.* A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:1627-32. doi: 10.1056/NEJM200006013422202
- 328 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
- 329 Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, *et al.* Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:228-38. doi: 10.1056/NEJMoa067594
- 330 Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, *et al.* Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232-9. doi: 10.1136/gut.2006.106781
- 331 Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, *et al.* Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:239-50. doi: 10.1056/NEJMoa062897
- 332 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
- 333 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
- 334 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
- 335 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
- 336 Syversen SW, Jørgensen KK, Goll GL, *et al.* Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Maintenance Infliximab Therapy on Disease Control in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326:2375–84. doi: 10.1001/jama.2021.21316
- 337 Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, *et al.* Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*. 2014;63:919–27. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305279
- 338 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
- 339 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
- 340 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
- 341 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
- 342 Ricciuto A, Dhaliwal J, Walters TD, *et al.* Clinical Outcomes With Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12:1302–15. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy109
- 343 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
- 344 Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, *et al.* Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:1147–52. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01944.x
- 345 Wenzl HH, Primas C, Novacek G, *et al.* Withdrawal of long-term maintenance treatment with azathioprine tends to increase relapse risk in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1414–23. doi: 10.1007/s10620-014-3419-5
- 346 Rahier JF, Magro F, Abreu C, *et al.* Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:443–68. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013
- 347 Kirchesner J, Beaugerie L, Carrat F, *et al.* Impact on Life Expectancy of Withdrawing Thiopurines in Patients with Crohn's Disease in Sustained Clinical Remission: A Lifetime Risk-Benefit Analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0157191. doi: 10.1371/journal.pone.0157191
- 348 Roblin X, Boschetti G, Williet N, *et al.* Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:142–9. doi: 10.1111/apt.14106
- 349 Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, *et al.* Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134:1861–8. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.004
- 350 Siegel CA, Marden SM, Persing SM, *et al.* Risk of lymphoma associated with

- combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:874–81. doi: 10.1016/j.cgh.2009.01.004
- 351 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
- 352 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
- 353 Kamm MA, Hanauer SB, Rutgeerts P, *et al*. W1096 Results from An Open-Label Extension of CHARM: Steroid-Free Remission in Patients with Crohn's Disease Who Received Adalimumab Therapy for At Least 3 Years. *Gastroenterology*. 2009;136:A-653. doi: 10.1016/S0016-5085(09)63010-9
- 354 Kennedy NA, Warner B, Johnston EL, *et al*. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:910–23. doi: 10.1111/apt.13547
- 355 Casanova MJ, Chaparro M, García-Sánchez V, *et al*. Evolution After Anti-TNF Discontinuation in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:120–31. doi: 10.1038/ajg.2016.569
- 356 Helwig U, Lutter F, Koppka N, *et al*. Proposal for an anti-TNF-exit strategy based on trough serum level. *Biologicals*. 2017;47:81–5. doi: 10.1016/j.biologicals.2017.03.002
- 357 Papamichael K, Karatzas P, Mantzaris GJ. Addition of an immunomodulator as a rescue therapy for loss of response to adalimumab dose escalation in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9:589–90. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv062
- 358 Hlavaty T, Krajcovicova A, Letkovsky J, *et al*. Relapse rates of inflammatory bowel disease patients in deep and clinical remission after discontinuing anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Bratisl Lek Listy*. 2016;117:205–11. doi: 10.4149/bl_2016_039
- 359 Molander P, Färkkilä M, Kemppainen H, *et al*. Long-term outcome of inflammatory bowel disease patients with deep remission after discontinuation of TNF α -blocking agents. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:284–90. doi: 10.1080/00365521.2016.1250942
- 360 Bortlik M, Duricova D, Machkova N, *et al*. Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51:196–202. doi: 10.3109/00365521.2015.1079924
- 361 Reenaers C, Mary J-Y, Nachury M, *et al*. Outcomes 7 Years After Infliximab Withdrawal for Patients With Crohn's Disease in Sustained Remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:234–243.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.061
- 362 Hu H, Xiang C, Qiu C, *et al*. Discontinuation of Scheduled Infliximab in Crohn's Patients With Clinical Remission: A Retrospective Single-Center Study. *Gastroenterology Res*. 2017;10:92–9. doi: 10.14740/gr800w
- 363 Ampuero J, Rojas-Feria M, Castro-Fernández M, *et al*. Remission maintained by monotherapy after biological + immunosuppressive combination for Crohn's disease in clinical practice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:112–8. doi: 10.1111/jgh.13039
- 364 Buhl S, Steenholdt C, Brynskov J, *et al*. Discontinuation of Infliximab Therapy in Patients with Crohn's Disease. *NEJM Evidence*. 2022;1:EVIDoA2200061. doi: 10.1056/EVIDoA2200061
- 365 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

- 366 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
- 367 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.
- 368 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
- 369 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
- 370 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
- 371 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
- 372 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
- 373 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
- 374 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
- 375 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
- 376 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
- 377 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
- 378 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
- 379 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
- 380 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
- 381 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
- 382 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
- 383 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
- 384 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
- 385 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
- 386 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
- 387 Bickelhaupt S, Pazahr S, Chuck N, *et al.* Crohn's disease: small bowel motility impairment correlates with inflammatory-related markers C-reactive protein and calprotectin. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25:467–73. doi: 10.1111/nmo.12088
- 388 Fornasa F, Benassuti C, Benazzato L. Role of Magnetic Resonance Enterography in Differentiating between Fibrotic and Active Inflammatory Small Bowel Stenosis in Patients with Crohn's Disease. *J Clin Imaging Sci.* 2011;1:35. doi: 10.4103/2156-7514.82339
- 389 Giusti S, Faggioni L, Neri E, *et al.* Dynamic MRI of the small bowel: usefulness of quantitative contrast-enhancement parameters and time-signal intensity curves for differentiating between active and inactive Crohn's disease. *Abdom Imaging.* 2010;35:646–53. doi: 10.1007/s00261-010-9624-6
- 390 Hahnemann ML, Nensa F, Kinner S, *et al.* Quantitative assessment of small bowel motility in patients with Crohn's disease using dynamic MRI. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:841–8. doi: 10.1111/nmo.12558
- 391 Ahmed O, Rodrigues DM, Nguyen GC. Magnetic Resonance Imaging of the Small Bowel in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:7857352. doi: 10.1155/2016/7857352
- 392 Lang G, Schmiegeler W, Nicolas V, *et al.* Impact of Small Bowel MRI in Routine Clinical Practice on Staging of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9:784–94. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv106
- 393 Kumar S, Hakim A, Alexakis C, *et al.* Small intestinal contrast ultrasonography for the detection of small bowel complications in Crohn's disease: correlation with intraoperative findings and magnetic resonance enterography. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:86–91. doi: 10.1111/jgh.12724
- 394 Bhatnagar G, Von Stempel C, Halligan S, *et al.* Utility of MR enterography and ultrasound for the investigation of small bowel Crohn's disease. *J Magn Reson Imaging.* 2017;45:1573–88. doi: 10.1002/jmri.25569
- 395 Onali S, Calabrese E, Petruzzello C, *et al.* Small intestine contrast ultrasonography vs computed tomography enteroclysis for assessing ileal Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18:6088–95. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6088
- 396 Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, *et al.* Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1240–8; quiz 1249. doi: 10.1038/ajg.2009.713

- 397 Efthymiou A, Viazis N, Vlachogiannakos J, *et al.* Wireless capsule endoscopy versus enteroclysis in the diagnosis of small-bowel Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21:866–71. doi: 10.1097/MEG.0b013e32831af1ec
- 398 Flamant M, Trang C, Maillard O, *et al.* The prevalence and outcome of jejunal lesions visualized by small bowel capsule endoscopy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1390–6. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828133c1
- 399 Gralnek IM, Leighton JA, Papatheofanis F. Evidence for capsule endoscopy in suspected small bowel Crohn's disease: an evaluation of intergrading system concordance. *J Insur Med.* 2009;41:270–83.
- 400 O'Donnell S, Qasim A, Ryan BM, *et al.* The role of capsule endoscopy in small bowel Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2009;3:282–6. doi: 10.1016/j.crohns.2009.07.002
- 401 Kopylov U, Yung DE, Engel T, *et al.* Diagnostic yield of capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography and small bowel contrast ultrasound in the evaluation of small bowel Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2017;49:854–63. doi: 10.1016/j.dld.2017.04.013
- 402 Choi M, Lim S, Choi M-G, *et al.* Effectiveness of Capsule Endoscopy Compared with Other Diagnostic Modalities in Patients with Small Bowel Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Gut Liver.* 2017;11:62–72. doi: 10.5009/gnl16015
- 403 Dussault C, Gower-Rousseau C, Salleron J, *et al.* Small bowel capsule endoscopy for management of Crohn's disease: a retrospective tertiary care centre experience. *Dig Liver Dis.* 2013;45:558–61. doi: 10.1016/j.dld.2012.11.004
- 404 Kopylov U, Nemeth A, Koulaouzidis A, *et al.* Small bowel capsule endoscopy in the management of established Crohn's disease: clinical impact, safety, and correlation with inflammatory biomarkers. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:93–100. doi: 10.1097/MIB.0000000000000255
- 405 Jaffe TA, Gaca AM, Delaney S, *et al.* Radiation doses from small-bowel follow-through and abdominopelvic MDCT in Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:1015–22. doi: 10.2214/AJR.07.2427
- 406 Jensen MD, Ormstrup T, Vagn-Hansen C, *et al.* Interobserver and intermodality agreement for detection of small bowel Crohn's disease with MR enterography and CT enterography. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1081–8. doi: 10.1002/ibd.21534
- 407 Makó EK, Mester AR, Tarján Z, *et al.* Enteroclysis and spiral CT examination in diagnosis and evaluation of small bowel Crohn's disease. *Eur J Radiol.* 2000;35:168–75.
- 408 Greenup A-J, Bressler B, Rosenfeld G. Medical Imaging in Small Bowel Crohn's Disease-Computer Tomography Enterography, Magnetic Resonance Enterography, and Ultrasound: "Which One Is the Best for What?" *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1246–61. doi: 10.1097/MIB.0000000000000727
- 409 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
- 410 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
- 411 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
- 412 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
- 413 Jensen MD, Nathan T, Rafaelsen SR, *et al.* Diagnostic accuracy of capsule endoscopy

for small bowel Crohn's disease is superior to that of MR enterography or CT enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:124–9. doi: 10.1016/j.cgh.2010.10.019

414 Efthymiou A, Viazis N, Mantzaris G, *et al*. Does clinical response correlate with mucosal healing in patients with Crohn's disease of the small bowel? A prospective, case-series study using wireless capsule endoscopy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1542–7. doi: 10.1002/ibd.20509

415 Hall B, Holleran G, Chin J-L, *et al*. A prospective 52 week mucosal healing assessment of small bowel Crohn's disease as detected by capsule endoscopy. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1601–9. doi: 10.1016/j.crohns.2014.09.005

416 Parente F, Molteni M, Marino B, *et al*. Are colonoscopy and bowel ultrasound useful for assessing response to short-term therapy and predicting disease outcome of moderate-to-severe forms of ulcerative colitis?: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1150–7. doi: 10.1038/ajg.2009.672

417 Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, *et al*. Abdominal sonographic changes after antibody to tumor necrosis factor (anti-TNF) alpha therapy in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55:404–10. doi: 10.1007/s10620-009-0759-7

418 Moreno N, Ripollés T, Paredes JM, *et al*. Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1079–87. doi: 10.1016/j.crohns.2014.02.008

419 Ripollés T, Paredes JM, Martínez-Pérez MJ, *et al*. Ultrasonographic Changes at 12 Weeks of Anti-TNF Drugs Predict 1-year Sonographic Response and Clinical Outcome in Crohn's Disease: A Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2465–73. doi: 10.1097/MIB.0000000000000882

420 Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, *et al*. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:535–542.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.040

421 Ripollés T, Paredes Arquiola JM, Moreno-Osset E. Ultrasonography and Transmural Healing in Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1549–51. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.026

422 Stoppino LP, Della Valle N, Rizzi S, *et al*. Magnetic resonance enterography changes after antibody to tumor necrosis factor (anti-TNF) alpha therapy in Crohn's disease: correlation with SES-CD and clinical-biological markers. *BMC Med Imaging*. 2016;16:37. doi: 10.1186/s12880-016-0139-7

423 Church PC, Turner D, Feldman BM, *et al*. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:153–66. doi: 10.1111/apt.13024

424 Deepak P, Fletcher JG, Fidler JL, *et al*. Radiological Response Is Associated With Better Long-Term Outcomes and Is a Potential Treatment Target in Patients With Small Bowel Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:997–1006. doi: 10.1038/ajg.2016.177

425 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

426 Desmond AN, O'Regan K, Curran C, *et al*. Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut*. 2008;57:1524–9. doi: 10.1136/gut.2008.151415

427 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

428 Lassen A, Strid H, Ohman L, *et al.* Fecal calprotectin one year after ileocaecal resection for Crohn's disease--a comparison with findings at ileocolonoscopy. *J Crohns Colitis*. 2014;8:789–95. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.015

429 De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, *et al.* Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2111–7. doi: 10.1097/MIB.0b013e31829b2a37

430 Diederer K, Hoekman DR, Leek A, *et al.* Raised faecal calprotectin is associated with subsequent symptomatic relapse, in children and adolescents with inflammatory bowel disease in clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:951–60. doi: 10.1111/apt.13950

431 Du L, Foshaug R, Huang VW, *et al.* Within-Stool and Within-Day Sample Variability of Fecal Calprotectin in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Observational Study. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52:235–40. doi: 10.1097/MCG.0000000000000776

432 Dhaliwal A, Zeino Z, Tomkins C, *et al.* Utility of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease (IBD): what cut-offs should we apply? *Frontline Gastroenterol*. 2015;6:14–9. doi: 10.1136/flgastro-2013-100420

433 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

434 Zubin G, Peter L. Predicting Endoscopic Crohn's Disease Activity Before and After Induction Therapy in Children: A Comprehensive Assessment of PCDAI, CRP, and Fecal Calprotectin. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1386–91. doi: 10.1097/MIB.0000000000000388

435 Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, *et al.* Comparison of Fecal Inflammatory Markers in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1086–94. doi: 10.1097/MIB.0000000000000671

436 Höög CM, Bark L-Å, Broström O, *et al.* Capsule endoscopic findings correlate with fecal calprotectin and C-reactive protein in patients with suspected small-bowel Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:1084–90. doi: 10.3109/00365521.2014.920915

437 Greener T, Klang E, Yablecovitch D, *et al.* The Impact of Magnetic Resonance Enterography and Capsule Endoscopy on the Re-classification of Disease in Patients with Known Crohn's Disease: A Prospective Israeli IBD Research Nucleus (IIRN) Study. *J Crohns Colitis*. 2016;10:525–31. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw006

438 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

439 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

440 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

441 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

442 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

443 Jess T, Gamborg M, Matzen P, *et al.* Increased risk of intestinal cancer in Crohn's

- disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2724–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00287.x
- 444 Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM, *et al*. Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2011;15:576–83. doi: 10.1007/s11605-010-1402-9
- 445 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/jjz187
- 446 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
- 447 Schulberg JD, Wright EK, Holt BA, *et al*. Intensive drug therapy versus standard drug therapy for symptomatic intestinal Crohn's disease strictures (STRIDENT): an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:318–31. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00393-9
- 448 Fazio VW, Tjandra JJ, Lavery IC, *et al*. Long-term follow-up of strictureplasty in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:355–61. doi: 10.1007/BF02053938
- 449 Ozuner G, Fazio VW, Lavery IC, *et al*. Reoperative rates for Crohn's disease following strictureplasty. Long-term analysis. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:1199–203. doi: 10.1007/BF02055108
- 450 Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, *et al*. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis*. 2007;9:686–94. doi: 10.1111/j.1463-1318.2006.01114.x
- 451 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
- 452 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
- 453 Navaneethan U, Lourdasamy V, Njei B, *et al*. Endoscopic balloon dilation in the management of strictures in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of non-randomized trials. *Surg Endosc*. 2016;30:5434–43. doi: 10.1007/s00464-016-4902-1
- 454 Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, *et al*. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:1137–48. doi: 10.1111/apt.13388
- 455 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
- 456 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
- 457 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
- 458 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
- 459 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
- 460 He X, Lin X, Lian L, *et al.* Preoperative Percutaneous Drainage of Spontaneous Intra-Abdominal Abscess in Patients With Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:e82–90. doi: 10.1097/MCG.0000000000000219
- 461 Zangenberg MS, Horesh N, Kopylov U, *et al.* Preoperative optimization of patients with inflammatory bowel disease undergoing gastrointestinal surgery: a systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32:1663–76. doi: 10.1007/s00384-017-2915-4
- 462 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;S1542-3565(23)00072-1. doi: 10.1016/j.cgh.2023.01.013
- 463 Bouguen G, Huguet A, Amiot A, *et al.* Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Treatment of Internal Fistulizing Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:628–36. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.027
- 464 de Buck van Overstraeten A, Wolthuis A, D'Hoore A. Surgery for Crohn's disease in the era of biologicals: a reduced need or delayed verdict? *World J Gastroenterol.* 2012;18:3828–32. doi: 10.3748/wjg.v18.i29.3828
- 465 King D, Coupland B, Dosanjh A, *et al.* The risk of subsequent surgery following bowel resection for Crohn's disease in a national cohort of 19 207 patients. *Colorectal Dis.* 2023;25:83–94. doi: 10.1111/codi.16331
- 466 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
- 467 Dittrich AE, Sutton RT, Haynes K, *et al.* Incidence Rates for Surgery in Crohn's Disease Have Decreased: A Population-based Time-trend Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26:1909–16. doi: 10.1093/ibd/izz315
- 468 Lee KE, Cantrell S, Shen B, *et al.* Post-operative prevention and monitoring of Crohn's disease recurrence. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2022;10:goac070. doi: 10.1093/gastro/goac070
- 469 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
- 470 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
- 471 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
- 472 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
- 473 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
- 474 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
- 475 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
- 476 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
- 477 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
- 478 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
- 479 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
- 480 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
- 481 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
- 482 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
- 483 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
- 484 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
- 485 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
- 486 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
- 487 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
- 488 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
- 489 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
- 490 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

491 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

492 Gao X, Yang R-P, Chen M-H, *et al.* Risk factors for surgery and postoperative recurrence: analysis of a south China cohort with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:1181–91. doi: 10.3109/00365521.2012.668931

493 Zemel M, Solo E, Tulchinsky H. Does microscopic involvement of the surgical margins after ileocecectomy in Crohn's patients predict early recurrence? *Int J Colorectal Dis.* 2021;36:2427–35. doi: 10.1007/s00384-021-03941-7

494 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

495 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

496 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.

497 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

498 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

499 Kim SB, Cheon JH, Park JJ, *et al.* Risk Factors for Postoperative Recurrence in Korean Patients with Crohn's Disease. *Gut Liver.* 2020;14:331–7. doi: 10.5009/gnl19085

500 Caprilli R, Cottone M, Tonelli F, *et al.* Two mesalazine regimens in the prevention of the post-operative recurrence of Crohn's disease: a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:517–23. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01462.x

501 Caprilli R, Andreoli A, Capurso L, *et al.* Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; Asacol) for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8:35–43. doi: 10.1111/j.1365-2036.1994.tb00158.x

502 Brignola C, Cottone M, Pera A, *et al.* Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease. Italian Cooperative Study Group. *Gastroenterology.* 1995;108:345–9. doi: 10.1016/0016-5085(95)90059-4

503 Florent C, Cortot A, Quandale P, *et al.* Placebo-controlled clinical trial of mesalazine in the prevention of early endoscopic recurrences after resection for Crohn's disease. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:229–33. doi: 10.1097/00042737-199603000-00008

504 Lochs H, Mayer M, Fleig WE, *et al.* Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology.* 2000;118:264–73. doi: 10.1016/s0016-5085(00)70208-3

505 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

506 McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, *et al.* Prophylactic mesalamine treatment

- decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1995;109:404–13. doi: 10.1016/0016-5085(95)90327-5
- 507 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
- 508 Ford AC, Khan KJ, Talley NJ, *et al.* 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:413–20. doi: 10.1038/ajg.2010.317
- 509 Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X, *et al.* Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-TNF therapy: a meta-analysis of controlled trials. *Dig Liver Dis*. 2015;47:191–6. doi: 10.1016/j.dld.2014.11.005
- 510 Bergman L, Krause U. Postoperative treatment with corticosteroids and salazosulphapyridine (Salazopyrin) after radical resection for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1976;11:651–6.
- 511 Ewe K, Herfarth C, Malchow H, *et al.* Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulfasalazine prophylaxis: a multicenter trial. *Digestion*. 1989;42:224–32. doi: 10.1159/000199850
- 512 Lennard-Jones JE. Sulphasalazine in asymptomatic Crohn's disease. A multicentre trial. *Gut*. 1977;18:69–72. doi: 10.1136/gut.18.1.69
- 513 Wenckert A, Kristensen M, Eklund AE, *et al.* The long-term prophylactic effect of salazosulphapyridine (Salazopyrin) in primarily resected patients with Crohn's disease. A controlled double-blind trial. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13:161–7. doi: 10.3109/00365527809181743
- 514 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
- 515 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
- 516 Mañosa M, Cabré E, Bernal I, *et al.* Addition of metronidazole to azathioprine for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1889–95. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828ef13f
- 517 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
- 518 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
- 519 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
- 520 Herfarth H, Tjaden C, Lukas M, *et al.* Adverse events in clinical trials with azathioprine and mesalamine for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut*. 2006;55:1525–6.
- 521 Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, *et al.* Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127:730–40. doi: 10.1053/j.gastro.2004.06.051

- 522 Nos P, Hinojosa J, Aguilera V, *et al.* [Azathioprine and 5-ASA in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease]. *Gastroenterol Hepatol.* 2000;23:374–8.
- 523 Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, *et al.* Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1731–42. doi: 10.1038/ajg.2013.287
- 524 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
- 525 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
- 526 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
- 527 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
- 528 Armuzzi A, Felice C, Papa A, *et al.* Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or infliximab in patients with Crohn's disease: an open-label pilot study. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e623–629. doi: 10.1016/j.crohns.2013.04.020
- 529 López-Sanromán A, Vera-Mendoza I, Domènech E, *et al.* Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU Randomised Trial. *J Crohns Colitis.* 2017;11:1293–301. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx051
- 530 Jain SR, Ow ZGW, Chin YH, *et al.* Quantifying the rate of recurrence of postoperative Crohn's disease with biological therapy. A meta-analysis. *J Dig Dis.* 2021;22:399–407. doi: 10.1111/1751-2980.13025
- 531 Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, *et al.* Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1494–1502.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.035
- 532 Preda C-M, Fulger LE, Negreanu L, *et al.* Adalimumab versus infliximab in treating post-operative recurrence of Crohn's disease: a national cohort study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108:642–7. doi: 10.17235/reed.2016.4483/2016
- 533 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
- 534 Cañete F, Mañosa M, Casanova MJ, *et al.* Adalimumab or Infliximab for the Prevention of Early Postoperative Recurrence of Crohn Disease: Results From the ENEIDA Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:1862–70. doi: 10.1093/ibd/izz084
- 535 Erős A, Farkas N, Hegyi P, *et al.* Anti-TNFα agents are the best choice in preventing postoperative Crohn's disease: A meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2019;51:1086–95. doi: 10.1016/j.dld.2019.05.027
- 536 Bakouny Z, Yared F, El Rassy E, *et al.* Comparative Efficacy of Anti-TNF Therapies For The Prevention of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Prospective Trials. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53:409–17. doi: 10.1097/MCG.0000000000001006
- 537 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
- 538 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
- 539 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
- 540 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
- 541 Sakuraba A, Okamoto S, Matsuoka K, *et al.* Combination therapy with infliximab and thiopurine compared to infliximab monotherapy in maintaining remission of postoperative Crohn's disease. *Digestion.* 2015;91:233–8. doi: 10.1159/000375302
- 542 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
- 543 Fay S, Ungar B, Paul S, *et al.* The Association Between Drug Levels and Endoscopic Recurrence in Postoperative Patients with Crohn's Disease Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:1924–9. doi: 10.1097/MIB.0000000000001220
- 544 Sorrentino D, Marino M, Dassopoulos T, *et al.* Low Dose Infliximab for Prevention of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: Long Term Follow-Up and Impact of Infliximab Trough Levels and Antibodies to Infliximab. *PLoS One.* 2015;10:e0144900. doi: 10.1371/journal.pone.0144900
- 545 Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, *et al.* Anti-TNF Therapeutic Drug Monitoring in Postoperative Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12:653–61. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy003
- 546 Bodini G, Savarino V, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Low serum trough levels are associated with post-surgical recurrence in Crohn's disease patients undergoing prophylaxis with adalimumab. *Dig Liver Dis.* 2014;46:1043–6. doi: 10.1016/j.dld.2014.07.171
- 547 Boivineau L, Guillon F, Altwegg R. Serum Adalimumab Concentration after Surgery is Correlated with Postoperative Endoscopic Recurrence in Crohn's Disease Patients: One Step before Proactive Therapeutic Drug Monitoring. *J Crohns Colitis.* 2020;14:1500–1. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa071
- 548 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
- 549 Yamada A, Komaki Y, Patel N, *et al.* The Use of Vedolizumab in Preventing Postoperative Recurrence of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:502–9. doi: 10.1093/ibd/izx054
- 550 Mañosa M, Fernández-Clotet A, Nos P, *et al.* Ustekinumab and vedolizumab for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: Results from the ENEIDA registry. *Dig Liver Dis.* 2023;55:46–52. doi: 10.1016/j.dld.2022.07.013
- 551 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
- 552 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

553 Glick LR, Sossenheimer PH, Ollech JE, *et al.* Low-Dose Metronidazole is Associated With a Decreased Rate of Endoscopic Recurrence of Crohn's Disease After Ileal Resection: A Retrospective Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2019;13:1158–62. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijz047

554 Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, *et al.* Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;128:856–61. doi: 10.1053/j.gastro.2005.01.010

555 Shah RS, Click BH. Medical therapies for postoperative Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284821993581. doi: 10.1177/1756284821993581

556 Zhuang X, Tian Z, Li N, *et al.* Gut Microbiota Profiles and Microbial-Based Therapies in Post-operative Crohn's Disease: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:615858. doi: 10.3389/fmed.2020.615858

557 Bommelaer G, Laharie D, Nancey S, *et al.* Oral Curcumin No More Effective Than Placebo in Preventing Recurrence of Crohn's Disease After Surgery in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:1553-1560.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.041

558 de Bruyn JR, Bossuyt P, Ferrante M, *et al.* High-Dose Vitamin D Does Not Prevent Postoperative Recurrence of Crohn's Disease in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:1573-1582.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.037

559 Esaki M, Matsumoto T, Hizawa K, *et al.* Preventive effect of nutritional therapy against postoperative recurrence of Crohn disease, with reference to findings determined by intra-operative enteroscopy. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:1431–7. doi: 10.1080/00365520510023729

560 Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, *et al.* Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: A prospective, non-randomized, parallel, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:67–72. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03158.x

561 Yamamoto T, Shiraki M, Nakahigashi M, *et al.* Enteral nutrition to suppress postoperative Crohn's disease recurrence: a five-year prospective cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28:335–40. doi: 10.1007/s00384-012-1587-3

562 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

563 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

564 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

565 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

566 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

567 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

568 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

- 569 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
- 570 Hirten RP, Ungaro RC, Castaneda D, *et al.* Anastomotic Ulcers After Ileocolic Resection for Crohn's Disease Are Common and Predict Recurrence. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26:1050–8. doi: 10.1093/ibd/izz224
- 571 Rivière P, Vermeire S, Irles-Depe M, *et al.* No Change in Determining Crohn's Disease Recurrence or Need for Endoscopic or Surgical Intervention With Modification of the Rutgeerts' Scoring System. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1643–5. doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.047
- 572 Bachour SP, Shah RS, Lyu R, *et al.* Mild neoterminal ileal post-operative recurrence of Crohn's disease conveys higher risk for severe endoscopic disease progression than isolated anastomotic lesions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:1139–50. doi: 10.1111/apt.16804
- 573 Bayart P, Duveau N, Nachury M, *et al.* Ileal or Anastomotic Location of Lesions Does Not Impact Rate of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease Patients Classified i2 on the Rutgeerts Score. *Dig Dis Sci*. 2016;61:2986–92. doi: 10.1007/s10620-016-4215-1
- 574 Ollech JE, Aharoni-Golan M, Weisshof R, *et al.* Differential risk of disease progression between isolated anastomotic ulcers and mild ileal recurrence after ileocolonic resection in patients with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2019;90:269–75. doi: 10.1016/j.gie.2019.01.029
- 575 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
- 576 Narula N, Wong ECL, Dulai PS, *et al.* The Performance of the Rutgeerts Score, SES-CD, and MM-SES-CD for Prediction of Postoperative Clinical Recurrence in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29:716–25. doi: 10.1093/ibd/izac130
- 577 Boube M, Laharie D, Nancey S, *et al.* Variation of faecal calprotectin level within the first three months after bowel resection is predictive of endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2020;52:740–4. doi: 10.1016/j.dld.2020.03.020
- 578 Verdejo C, Hervías D, Roncero Ó, *et al.* Fecal calprotectin is not superior to serum C-reactive protein or the Harvey-Bradshaw index in predicting postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:1521–7. doi: 10.1097/MEG.0000000000001284
- 579 Primas C, Hopf G, Reinisch S, *et al.* Role of fecal calprotection in predicting endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56:1169–74. doi: 10.1080/00365521.2021.1955965
- 580 Scarpa M, D'Inca R, Basso D, *et al.* Fecal lactoferrin and calprotectin after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:861–9. doi: 10.1007/s10350-007-0225-6
- 581 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
- 582 Lobatón T, López-García A, Rodríguez-Moranta F, *et al.* A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:e641–651. doi: 10.1016/j.crohns.2013.05.005
- 583 Papamichael K, Karatzas P, Mantzaris GJ. Faecal calprotectin but not C-reactive protein (CRP) or Crohn's Disease Activity Index (CDAI) may predict post-operative endoscopic recurrence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:e700–701. doi:

10.1016/j.crohns.2013.07.008

584 Sorrentino D, Terrosu G, Paviotti A, *et al.* Early diagnosis and treatment of postoperative endoscopic recurrence of Crohn's disease: partial benefit by infliximab--a pilot study. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1341–8. doi: 10.1007/s10620-011-2025-z

585 Orlando A, Modesto I, Castiglione F, *et al.* The role of calprotectin in predicting endoscopic post-surgical recurrence in asymptomatic Crohn's disease: a comparison with ultrasound. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10:17–22.

586 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

587 Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, *et al.* Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: A prospective pilot study. *United European Gastroenterol J.* 2013;1:368–74. doi: 10.1177/2050640613501818

588 Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, *et al.* Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg.* 2009;96:663–74. doi: 10.1002/bjs.6593

589 Sorrentino D, Paviotti A, Terrosu G, *et al.* Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:591-599.e1; quiz e78-79. doi: 10.1016/j.cgh.2010.01.016

590 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

591 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

592 Rispo A, Bucci L, Pesce G, *et al.* Bowel sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:486–90. doi: 10.1097/00054725-200606000-00007

593 Yebra Carmona J, Poza Cordon J, Suárez Ferrer C, *et al.* Correlation between endoscopy and intestinal ultrasound for the evaluation of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2022;45:40–6. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.02.010

594 Wright EK, Kamm MA, Dr Cruz P, *et al.* Cost-effectiveness of Crohn's disease post-operative care. *World J Gastroenterol.* 2016;22:3860–8. doi: 10.3748/wjg.v22.i14.3860

595 Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, *et al.* Contrast-enhanced ultrasonography: usefulness in the assessment of postoperative recurrence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:192–201. doi: 10.1016/j.crohns.2012.03.017

596 Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, *et al.* Severity of postoperative recurrence in Crohn's disease: correlation between endoscopic and sonographic findings. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1635–42. doi: 10.1002/ibd.20948

597 Castiglione F, Bucci L, Pesce G, *et al.* Oral contrast-enhanced sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1240–5. doi: 10.1002/ibd.20469

598 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

599 Onali S, Calabrese E, Petruzzello C, *et al.* Endoscopic vs ultrasonographic findings related to Crohn's disease recurrence: a prospective longitudinal study at 3 years. *J Crohns Colitis.* 2010;4:319–28. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.010

- 600 Maconi G, Sampietro GM, Cristaldi M, *et al.* Preoperative characteristics and postoperative behavior of bowel wall on risk of recurrence after conservative surgery in Crohn's disease: a prospective study. *Ann Surg.* 2001;233:345–52. doi: 10.1097/00000658-200103000-00007
- 601 Castiglione F, de Sio I, Cozzolino A, *et al.* Bowel wall thickness at abdominal ultrasound and the one-year-risk of surgery in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1977–83. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40267.x
- 602 Cammarota T, Ribaldone DG, Resegotti A, *et al.* Role of bowel ultrasound as a predictor of surgical recurrence of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:552–5. doi: 10.3109/00365521.2013.777774
- 603 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
- 604 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
- 605 Schaefer M, Laurent V, Grandmougin A, *et al.* A Magnetic Resonance Imaging Index to Predict Crohn's Disease Postoperative Recurrence: The MONITOR Index. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:e1040–9. doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.035
- 606 Kono T, Hida N, Nogami K, *et al.* Prospective postsurgical capsule endoscopy in patients with Crohn's disease. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6:88–98. doi: 10.4253/wjge.v6.i3.88
- 607 Shiga H, Abe I, Kusaka J, *et al.* Capsule Endoscopy Is Useful for Postoperative Tight Control Management in Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* 2022;67:263–72. doi: 10.1007/s10620-021-06841-6
- 608 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
- 609 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
- 610 Mao R, Gao X, Zhu Z, *et al.* CT enterography in evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: complementary role to endoscopy. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:977–82. doi: 10.1097/MIB.0b013e318280758c
- 611 Biancone L, Fiori R, Tosti C, *et al.* Virtual colonoscopy compared with conventional colonoscopy for stricturing postoperative recurrence in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:343–50. doi: 10.1097/00054725-200311000-00001
- 612 Paparo F, Revelli M, Puppo C, *et al.* Crohn's disease recurrence in patients with ileocolic anastomosis: value of computed tomography enterography with water enema. *Eur J Radiol.* 2013;82:e434–440. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.04.033
- 613 Soyer P, Boudiaf M, Sirol M, *et al.* Suspected anastomotic recurrence of Crohn disease after ileocolic resection: evaluation with CT enteroclysis. *Radiology.* 2010;254:755–64. doi: 10.1148/radiol.09091165
- 614 Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W, *et al.* Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence: efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Gut.* 2010;59:752–9. doi: 10.1136/gut.2009.194159
- 615 Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1460–6. doi: 10.1002/ibd.20915

- 616 Ferrante M, Papamichael K, Duricova D, *et al.* Systematic versus Endoscopy-driven Treatment with Azathioprine to Prevent Postoperative Ileal Crohn's Disease Recurrence. *J Crohns Colitis*. 2015;9:617–24. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv076
- 617 Papamichael K, Archavlis E, Lariou C, *et al.* Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohns Colitis*. 2012;6:924–31. doi: 10.1016/j.crohns.2012.02.012
- 618 Baudry C, Pariente B, Lourenço N, *et al.* Tailored treatment according to early post-surgery colonoscopy reduces clinical recurrence in Crohn's disease: a retrospective study. *Dig Liver Dis*. 2014;46:887–92. doi: 10.1016/j.dld.2014.07.005
- 619 Guo Z, Cai X, Liu R, *et al.* Immediate prophylactic vs endoscopic or symptomatic-driven azathioprine treatment to prevent surgical recurrence after intestinal resection for Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2018;20:O267–76. doi: 10.1111/codi.14352
- 620 Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, *et al.* Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389:1741–55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1
- 621 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
- 622 Buisson A, Blanco L, Manlay L, *et al.* Top-down Versus Step-up Strategies to Prevent Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29:185–94. doi: 10.1093/ibd/izac065