

NEERAJ NARULA

M.D., MPH, FRCPC



Le Dr Neeraj Narula est professeur agrégé de médecine à l'université McMaster et gastro-entérologue à Hamilton Health Sciences. Ses activités cliniques et de recherche sont axées sur les maladies inflammatoires intestinales (MII). Il est également directeur de la clinique des MII à Hamilton Health Sciences et directeur de la formation sur les MII à l'Université McMaster. Au cours de sa carrière, il a publié plus de 120 articles évalués par des pairs et 4 chapitres de livres, et a reçu plus de 3 millions de dollars en financement de recherche et en subventions. Sa formation de pointe comprend la bourse de recherche Levison sur les maladies inflammatoires intestinales avancées à l'hôpital Mount Sinai (New York, NY) et une maîtrise en santé publique de la Harvard TH Chan School of Public Health (Boston, MA). Il a été invité en tant qu'orateur à plusieurs congrès internationaux, notamment la semaine des maladies digestives (American Gastroenterology Association), la conférence de l'Organisation européenne des maladies inflammatoires intestinales, la semaine européenne de la gastro-entérologie et les réunions annuelles de l'Association de gastro-entérologie de l'Ontario.

Affiliations :

Département de médecine, division de gastro-entérologie, Farncombe Family Digestive Health Research Institute, Université McMaster, Hamilton, ON

Prise en charge de la pochite : perles cliniques en gastro-entérologie

Introduction

L'anastomose iléo-anale (AIA) est une intervention chirurgicale qui est pratiquée chez les patients atteints de colite ulcéreuse (CU) caractérisée comme réfractaire sur le plan médical, chez les patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF), une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, ou chez les patients ayant subi une dysplasie ou un cancer du côlon. Cette intervention facilite la prise en charge de ces maladies, améliore la qualité de vie des patients, évite d'effectuer une stomie permanente et réduit le risque de cancer colorectal. La pochite est une complication fréquente de l'AIA, qui se caractérise par une inflammation idiopathique non spécifique à l'intérieur de la poche créée, entraînant des symptômes comme une augmentation de la fréquence des selles et des douleurs abdominales. La pochite est beaucoup

plus fréquente chez les patients traités pour une CU (jusqu'à 60 %) que chez ceux recevant un traitement pour d'autres indications (0 à 10 %)¹. Cela pourrait être dû à une activation immunitaire ou à une dysbiose chez ces patients.

Anatomie et fonction normales d'une poche en J

L'AIA consiste en une anastomose iléo-anale et en la création d'un réservoir iléo-anal, à savoir une poche qui est située près de l'espace initialement occupé par le rectum². La poche servant de réservoir est créée en reliant l'iléon à l'anus pour contourner le côlon retiré. Trois types de poches (en J, S ou W) peuvent être créées; elles sont de forme variable. La poche iléo-anale la plus fréquemment utilisée est la poche en J. Cette structure assure une meilleure fonction de stockage et de vidange que les structures en S et en W. La poche en J est réalisée en pliant deux anses

de 15 à 20 cm de l'iléon et en les agrafant ou en les suturant ensemble, après quoi les parois internes sont retirées pour créer une forme ressemblant à la lettre J. Après l'AIA, la plupart des patients ont en moyenne cinq à six selles par jour et une ou deux selles nocturnes. Pour les patients qui souffraient auparavant d'une CU réfractaire aux traitements médicaux, cela représente souvent une amélioration de leurs symptômes, ce qui se traduit par une meilleure qualité de vie. La fonction de la poche a été signalée comme étant généralement stable à long terme. Toutefois, des complications peuvent survenir.

Pochite La pochite est la complication à long terme la plus fréquente de l'AIA. La pochite se manifeste de différentes manières, et les facteurs de risque, ainsi que les caractéristiques sont variables. Par conséquent, le traitement peut dépendre du type de pochite dont souffre le patient.

La durée d'une pochite aiguë est inférieure ou égale à quatre semaines, tandis qu'une pochite chronique se caractérise par une durée supérieure à quatre semaines. La pochite chronique peut être classée comme antibio-dépendante ou réfractaire aux antibiotiques, selon la réponse au traitement antibiotique. Les patients atteints de pochite chronique antibio-dépendante sont généralement sujets à des récives continues malgré l'utilisation d'antibiotiques plusieurs fois par an (au moins trois cures). Les patients chez lesquels des symptômes persistent et qui présentent des symptômes d'inflammation de la poche malgré plusieurs cures d'antibiotiques et d'autres traitements sont considérés comme atteints de pochite chronique réfractaire aux antibiotiques, la forme la plus difficile à prendre en charge.

Diagnostic

Les patients qui présentent une augmentation de l'urgence et de la fréquence des selles présentent du sang dans les selles, des douleurs abdominales, des manifestations extra-digestives au niveau des articulations, des yeux, de la peau et du foie, ou de la fièvre, peuvent présenter une pochite. Comme ces symptômes peuvent également correspondre à d'autres diagnostics, les procédures diagnostiques doivent inclure une évaluation par pouchoscopie avec biopsie. Les informations subjectives recueillies auprès des patients sur les symptômes et les données objectives obtenues par la pouchoscopie et l'histopathologie des biopsies peuvent permettre de déterminer un score d'activité. Le PDAI (Pouchitis Disease Activity Score) est le système de classification validé qui est le plus utilisé pour la pochite³. Une pochite est définie par un score PDAI de sept ou

plus. Bien qu'il ait été utilisé dans le cadre d'études cliniques, le PDAI n'a pas été systématiquement adapté à la pratique clinique en raison de la subjectivité dans l'interprétation de la pouchoscopie et des nuances dans les rapports d'histologie. Plus récemment, l'API (Atlantic pouchitis index) a été proposé comme une nouvelle méthode d'évaluation de l'activité endoscopique et histologique de la maladie. Elle comprend le score endoscopique simple utilisé pour la maladie de Crohn et l'indice histopathologique de Robarts. L'API s'est avéré fiable, mais doit être validé dans d'autres ensembles de données⁴.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des symptômes pouvant indiquer une pochite est décrit ci-après :

Inflammatoire

- Cuffite, définie comme une inflammation résiduelle de la bande de muqueuse rectale
- Diarrhée infectieuse, causée par exemple par le cytomégalovirus (CMV) ou **Clostridium difficile**
- Phénomène de poche comme dans la maladie de Crohn

Mécanique/structurel

- Syndromes des voies afférentes et efférentes
- Syndrome de la poche irritable
- Ischémie de la poche
- Sténose de la poche
- Dysfonctionnement du plancher pelvien
- Adhérences
- Complications néoplasiques (souvent dans la bande de muqueuse rectale)

Dysmotilité

- Troubles de vidange de la poche
- Malabsorption des acides biliaires
- Rétrécissement de la poche

Traitement

Pochite aiguë

Le nombre d'études cliniques évaluant les stratégies de traitement optimal pour la pochite aiguë est limité, et il s'agit généralement de petites cohortes,

ce qui se traduit par des données peu probantes. La majorité des traitements sont axés sur une dysbiose intestinale sous-jacente potentielle. Les antibiotiques les plus fréquemment prescrits sont la ciprofloxacine, la rifaximine et le métronidazole. Même si ces trois médicaments peuvent être efficaces, la ciprofloxacine donne généralement de meilleurs résultats, car elle est mieux tolérée par la majorité des patients^{1,5}. Les biopsies ont démontré que les antibiotiques réduisent le nombre de bactéries présentes dans la

poche, qui peuvent être à l'origine de l'inflammation. Par exemple, la ciprofloxacine s'est avérée efficace à réduire le nombre de ***Clostridium perfringens*** et d'***Escherichia coli***, alors que le métronidazole réduit le nombre de ***C. perfringens***, mais pas celui d'***E. coli***.² La majorité des patients voient leurs symptômes s'améliorer après un ou deux jours de traitement antibiotique. Par conséquent, le traitement de première intention devrait consister en un protocole de traitement de deux semaines par des antibiotiques pour le premier épisode. Chez les patients présentant plusieurs épisodes ou des symptômes qui réapparaissent rapidement après la fin d'une cure d'antibiotiques, il est possible d'envisager une cure plus longue (≥ 4 semaines) ou l'administration d'une autre classe d'antibiotiques. Les approches possibles consistent dans un premier temps à évaluer l'efficacité de la ciprofloxacine à 500 mg deux fois par jour. Ensuite, si celle-ci n'est pas tolérée, il convient d'envisager l'administration de métronidazole à 500 mg deux fois par jour. Certaines études de cas ont également mis en évidence des réponses au tinidazole, à la doxycycline, à l'érythromycine, à la tétracycline, à la rifaximine et à l'association amoxicilline-acide clavulanique (Clavulin), mais les données recueillies sur ces antibiotiques sont peu probantes⁶.

L'utilisation de probiotiques s'est avérée utile en tant que prophylaxie pour la prévention de la pochite ou le maintien de la rémission après l'administration d'antibiotiques. Ceci est dû au fait qu'ils altèrent la flore de la poche. Le traitement à base de probiotiques ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études et le plus fréquemment utilisé est le VSL #3® (Alfasigma, Covington, LA). Il donne un taux de rémission de 85 % sur un suivi médian d'un an⁷. Le mécanisme d'action de ce traitement est le rétablissement de l'équilibre bactérien et fongique dans la poche, le traitement entraînant une augmentation de la diversité bactérienne et fongique. Les échantillons de biopsie des patients traités par le VSL #3 contiennent des concentrations plus élevées de ***Lactobacilli spp***, ***Bifidobacterium spp*** et d'***E. coli***. Actuellement, les données ne plaident pas en faveur de l'utilisation des probiotiques comme traitement de première intention.

Un traitement par l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) a été suggéré pour la pochite⁸. Toutefois, les patients présentant une cuffite pourraient tirer le plus de bienfaits de cette stratégie en utilisant des suppositoires topiques de 5-ASA⁹. L'utilisation de stéroïdes peut être envisagée chez les patients qui ne tolèrent pas les antibiotiques. Deux études cliniques

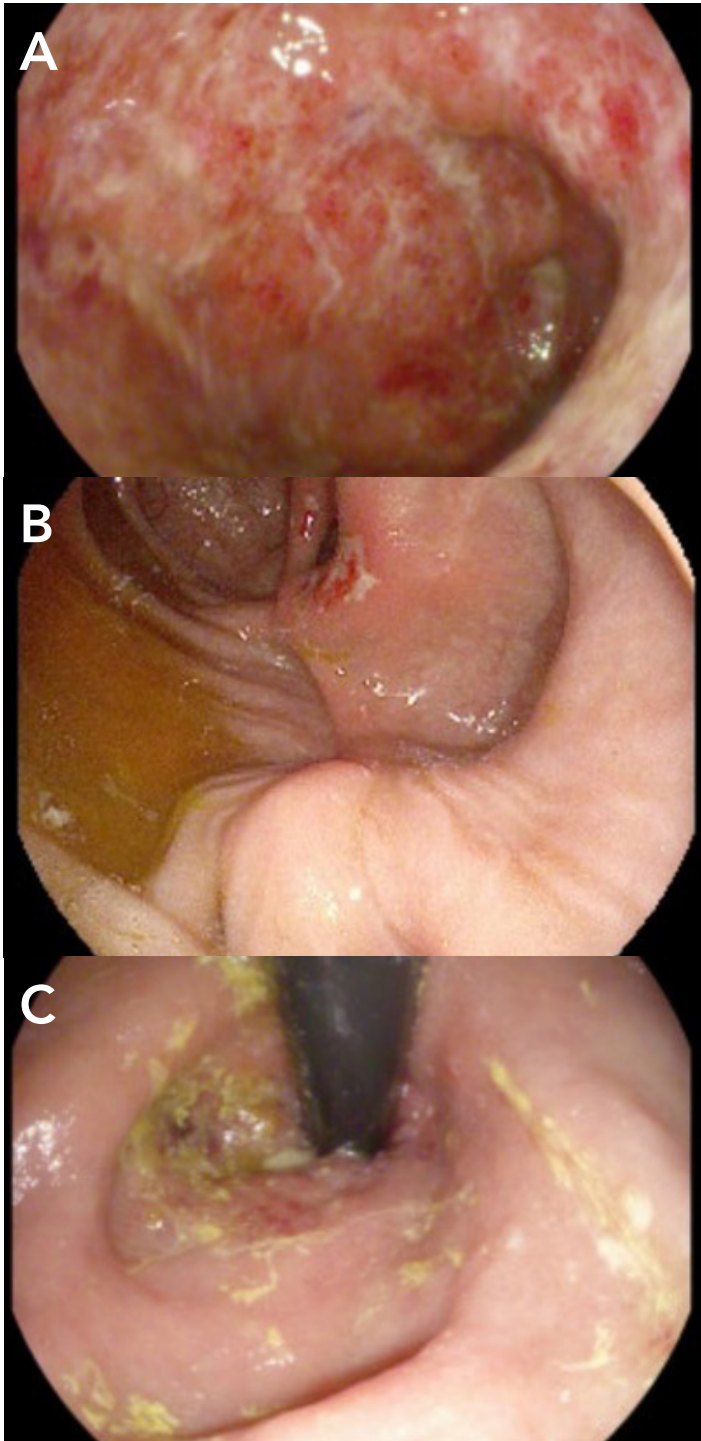


Figure 1. Exemples de pouchoscopie A) pochite classique; B) pochite ischémique; et C) cuffite; avec l'aimable autorisation de Neeraj Narula, MD

portant sur de petites cohortes ont démontré les effets bénéfiques du budésônide (par voie orale ou en lavement), qui entraîne des rémissions, une diminution des scores PDAI et des améliorations endoscopiques^{10,11}.

Pochite chronique

Que la pochite chronique soit antibio-dépendante ou réfractaire, une réduction progressive de la dose doit être envisagée

Chez les patients qui ne répondent pas au traitement initial par des antibiotiques, il est possible d'envisager une cure prolongée (par exemple de 4 semaines) ou l'association de deux antibiotiques. Les associations d'antibiotiques peuvent correspondre à la ciprofloxacine (500 mg deux fois par jour) associée au métronidazole (500 mg deux fois par jour) ou à la rifaximine (550 mg deux fois par jour)¹². Avant d'essayer d'autres agents, comme des médicaments biologiques (décrits ci-dessous), il convient d'envisager la réalisation d'études sur des antibiotiques d'autres classes au moins une ou deux fois (exemples fournis ci-dessus).

Pochite chronique antibio-dépendante

Les patients qui subissent des récurrences persistantes malgré l'administration d'antibiotiques plusieurs fois par an sont considérés comme souffrant d'une pochite chronique antibio-dépendante et ont besoin d'un traitement d'entretien à long terme. Ceux qui suivent un traitement d'entretien et qui arrêtent d'y répondre peuvent tirer profit d'une rotation des antibiotiques à des intervalles de 1 à 3 semaines (par exemple en passant du métronidazole à la ciprofloxacine et à la rifaximine). Ces patients peuvent également tirer profit de l'utilisation de probiotiques dans le cadre d'un traitement d'entretien.

Pochite chronique réfractaire aux antibiotiques

Les patients qui ne répondent pas au traitement d'induction par des antibiotiques et aux probiotiques sont considérés comme atteints d'une pochite chronique réfractaire aux antibiotiques, qui nécessite un traitement d'entretien à long terme. Cette pathologie est difficile à prendre en charge. Les causes secondaires de la pochite doivent être reconsidérées (voir la section Diagnostic différentiel). Il est possible d'envisager l'administration de stéroïdes pour ce groupe de patients, mais les effets indésirables associés aux stéroïdes doivent être surveillés¹². Le budésônide a été évalué dans des études de petite envergure qui ont démontré que 75 % des patients étaient en rémission à la suite de ce traitement. L'administration du budésônide pourrait

donc être envisagée chez des patients sélectionnés avec soin, par exemple ceux présentant une pochite et une entérite associées à une cholangite sclérosante primitive^{12,13}. La bétaméthasone a également été évaluée dans une étude de petite envergure, qui a mis en évidence un taux de rémission de 80 %¹⁴. Cette stratégie serait donc envisageable sur une période de huit semaines chez les patients atteints de pochite réfractaire aux antibiotiques.

On dispose de peu de données concernant les médicaments biologiques destinés au traitement de ces patients, mais ceux qui répondent au traitement d'induction par des médicaments biologiques devraient les recevoir dans le cadre d'un traitement d'entretien¹². Le védolizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine $\alpha4\beta7$ a été testé chez des patients atteints de pochite chronique réfractaire aux antibiotiques. Une méta-analyse évaluant 15 études cliniques portant sur un total de 311 patients a démontré que le traitement par le védolizumab permettait d'obtenir une amélioration endoscopique chez 61,2 % des patients¹⁵. Une étude clinique récente de phase IV, randomisée et contrôlée, a évalué le védolizumab chez 102 patients (dont 51 ayant reçu le traitement). Une rémission durable a été obtenue chez 27,5 % des patients, et les résultats endoscopiques ont révélé que le traitement par le védolizumab a entraîné des réductions de l'apparition d'ulcères. Le traitement a été bien toléré¹⁶. Dans la méta-analyse citée ci-dessus, l'anticorps infliximab anti-TNF α a permis d'obtenir une rémission endoscopique chez 70,3 % des patients¹⁵. L'adalimumab, également un inhibiteur du TNF α , a fait l'objet d'une étude randomisée et contrôlée portant sur 13 patients (dont 6 ayant reçu le traitement). Le score PDAI total s'est amélioré chez 100 % des patients ayant suivi le traitement¹⁷. L'ustékinumab est un anticorps dirigé contre l'IL-12 et l'IL-23, qui a été utilisé dans le cadre d'études cliniques de moindre envergure. Une étude rétrospective portant sur 24 patients a révélé des réponses cliniques chez 50 % des patients, et les données endoscopiques ont démontré une réduction des ulcères chez la majorité des patients pouvant faire l'objet d'évaluations¹⁸. Des études contrôlées et randomisées de plus grande envergure sont nécessaires pour déterminer le médicament biologique optimal pour cette cohorte de patients. Les immunomodulateurs, comme la mercaptopurine et l'azathioprine, sont d'autres agents qui ont été utilisés pour le traitement d'entretien dans la pochite chronique réfractaire aux antibiotiques. Il existe une quantité limitée de données publiées sur ce traitement, les patients atteints de pochite à

médiation immunitaire peuvent tirer des bienfaits de ces stratégies¹². Par ailleurs, certains rapports et études de cas ont suggéré l'utilisation de ciclosporine ou de tacrolimus topiques comme options thérapeutiques pour la pochite chronique réfractaire aux antibiotiques¹².

Les futures orientations comprennent la TMF et le régime alimentaire

Compte tenu de l'importance implicite du microbiome dans la pochite, d'autres stratégies de modification de la composition du microbiome font l'objet d'études. Après avoir démontré son efficacité contre les infections à ***Clostridium difficile***, la transplantation de microbiote fécal (TMF) suscite de plus en plus d'intérêt pour diverses pathologies. Peu d'études ont évalué l'utilisation de la TMF dans la pochite chronique. Une méta-analyse a révélé un manque d'efficacité, mais les études incluses étaient hétérogènes en raison de leur plan d'étude, présentaient des différences dans l'administration des matières fécales, portaient sur un petit nombre de patients, et les critères diagnostiques de pochite étaient également différents, ce qui complique l'interprétation des études¹⁹. Une étude contrôlée et randomisée de phase II est en cours pour analyser la TMF une fois par semaine pendant six semaines chez des patients présentant une pochite active (NCT03545386). D'autres options d'amélioration de la composition du microbiome sont axées sur le régime alimentaire. Il a été démontré que les patients qui consomment davantage de fruits au cours de la première année suivant une AIA ont moins de risques de développer une pochite et présentent une plus grande diversité microbienne²⁰. Une étude de petite envergure évaluant le régime élémentaire a suggéré qu'il peut améliorer les symptômes de la pochite chez certains patients, mais qu'il a un effet limité sur l'induction d'une rémission²¹. Il est donc nécessaire de mener d'autres études concernant l'effet de l'alimentation sur le microbiome dans la pochite.

Perles cliniques

- Tous les problèmes de poche ne se résument pas nécessairement à une pochite. Pensez à d'autres causes inflammatoires/infectieuses/ischémiques, à des causes structurelles et à la dysmotilité.
- Une évaluation correcte des problèmes de poche nécessite un examen endoscopique (souvent sous sédation) ainsi qu'un examen d'imagerie (entérographie par résonance magnétique de la poche) afin d'exclure d'autres problèmes.
- L'ischémie de la poche peut imiter la pochite, mais elle se manifeste généralement dans la partie distale de la poche et se caractérise par une ligne claire de démarcation ou des ulcérations.
- Pour la prise en charge de la cuffite, la méthode la plus efficace consiste à utiliser des suppositoires ciblant le site de l'inflammation. Il convient d'envisager des traitements à l'aide de suppositoires contenant de l'acide 5-aminosalicylique, de l'hydrocortisone, et l'immunosuppresseur tacrolimus (inhibiteur de la calcineurine).
- L'inflammation de la voie afférente n'est pas toujours une indication de la maladie de Crohn. Une lésion légère/des ulcères aphteux sur une section de 10 cm dans la voie afférente témoigne dans certains cas de pochite. Dans ces cas, il est recommandé de commencer par l'administration d'antibiotiques avant de passer à des thérapies destinées à traiter la maladie de Crohn.
- L'inflammation et l'ulcération le long de la ligne d'agrafes peuvent ne pas se résorber et sont généralement asymptomatiques. La connaissance de l'anatomie d'une poche peut permettre d'identifier les patients présentant des ulcères ischémiques/dus à la ligne d'agrafes qui sont souvent asymptomatiques et ne nécessitent pas l'administration d'un traitement.

Conclusions

Le recours à la colectomie avec anastomose iléo-anale et création d'une poche en J reste nécessaire pour la prise en charge de certains patients, notamment ceux atteints d'une CU caractérisée comme réfractaire sur le plan médical. La pochite est une complication fréquente chez les patients porteurs d'une poche et l'antibiothérapie reste un pilier du traitement de la pochite aiguë. La réponse à la manipulation du microbiome par des antibiotiques donne des indications sur la pathogenèse de la pochite, et d'autres études sont nécessaires pour comprendre le rôle d'autres stratégies de manipulation microbienne (par exemple la TMF, l'alimentation). Malgré des données peu probantes dans l'ensemble, les patients atteints de pochite chronique antibio-dépendante ou réfractaire sont éligibles à une thérapie innovante à base de médicaments biologiques.

Correspondance :

Neeraj Narula

Courriel : neeraj.narula@medportal.ca

Divulgateion de renseignements financiers :

Le Dr Narula déclare avoir reçu des honoraires de conférencier/conseil de la part de Janssen, AbbVie, Takeda, Pfizer, Merck, Sandoz, Fresenius Kabi, Innomar, Iterative Scopes, Bristol Myers Squibb, Viatrix et Ferring.

Références

1. Ng KS, Gonsalves SJ, Sagar PM. Ileal-anal pouches: A review of its history, indications, and complications. *World J Gastroenterol.* Aug 21 2019;25(31):4320-4342. doi:10.3748/wjg.v25.i31.4320
2. de Negreiros LMV, Pascoal LB, Genaro LM, et al. Pouchitis: insight into the pathogenesis and clinical aspects. *Am J Transl Res.* 2022;14(7):4406-4425.
3. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Phillips SF. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc.* May 1994;69(5):409-15. doi:10.1016/s0025-6196(12)61634-6
4. Sedano R, Ma C, Hogan M, et al. P268 Development and validation of a novel composite index for the assessment of endoscopic and histologic disease activity in pouchitis: The Atlantic pouchitis index. *Poster Presentations: Clinical: Diagnosis and Outcome 2023 European Crohn's and Colitis Organization.* 2023;
5. Dalal RL, Shen B, Schwartz DA. Management of Pouchitis and Other Common Complications of the Pouch. *Inflamm Bowel Dis.* Apr 23 2018;24(5):989-996. doi:10.1093/ibd/izy020
6. Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* Apr 15 2006;23(8):1087-96. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02884.x
7. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut.* Jan 2004;53(1):108-14. doi:10.1136/gut.53.1.108
8. Miglioli M, Barbara L, Di Febo G, et al. Topical administration of 5-aminosalicylic acid: a therapeutic proposal for the treatment of pouchitis. *N Engl J Med.* Jan 26 1989;320(4):257. doi:10.1056/NEJM198901263200423
9. Shen B, Lashner BA, Bennett AE, et al. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol.* Aug 2004;99(8):1527-31. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30518.x
10. Navaneethan U, Venkatesh PG, Bennett AE, et al. Impact of budesonide on liver function tests and gut inflammation in patients with primary sclerosing cholangitis and ileal pouch anal anastomosis. *J Crohns Colitis.* Jun 2012;6(5):536-42. doi:10.1016/j.crohns.2011.10.011
11. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis—a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* Jan 2002;16(1):27-34. doi:10.1046/j.1365-2036.2002.01139.x
12. Shen B, Kochhar GS, Rubin DT, et al. Treatment of pouchitis, Crohn's disease, cuffitis, and other inflammatory disorders of the pouch: consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* Jan 2022;7(1):69-95. doi:10.1016/S2468-1253(21)00214-4
13. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* May 15 2007;25(10):1231-6. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03306.x
14. Gionchetti P, Calabrese C, Calafiore A, et al. Oral beclomethasone dipropionate in chronic refractory pouchitis. *J Crohns Colitis.* Jul 2014;8(7):649-53. doi:10.1016/j.crohns.2013.12.001
15. Chandan S, Mohan BP, Kumar A, et al. Safety and Efficacy of Biological Therapy in Chronic Antibiotic Refractory Pouchitis: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* Jul 1 2021;55(6):481-491. doi:10.1097/MCG.0000000000001550
16. Travis S, Silverberg MS, Danese S, et al. OP04 Vedolizumab intravenous is effective across multiple treatment targets in chronic pouchitis: Results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EARNEST trial. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2022;16(Supplement_1):i004-i005. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab232.003
17. Kjaer MD, Qvist N, Nordgaard-Lassen I, Christensen LA, Kjeldsen J. Adalimumab in the treatment of chronic pouchitis. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* Feb 2019;54(2):188-193. doi:10.1080/00365521.2019.1569718
18. Ollech JE, Rubin DT, Glick L, et al. Ustekinumab Is Effective for the Treatment of Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis. *Dig Dis Sci.* Dec 2019;64(12):3596-3601. doi:10.1007/s10620-019-05697-1
19. Kayal M, Lambin T, Pinotti R, Dubinsky MC, Grinspan A. A Systematic Review of Fecal Microbiota Transplant for the Management of Pouchitis. *Crohns Colitis 360.* Apr 2020;2(2):otaa034. doi:10.1093/crocol/otaa034
20. Godny L, Maharshak N, Reshef L, et al. Fruit Consumption is Associated with Alterations in Microbial Composition and Lower Rates of Pouchitis. *J Crohns Colitis.* Sep 27 2019;13(10):1265-1272. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz053
21. McLaughlin SD, Culkun A, Cole J, et al. Exclusive elemental diet impacts on the gastrointestinal microbiota and improves symptoms in patients with chronic pouchitis. *J Crohns Colitis.* Jul 2013;7(6):460-6. doi:10.1016/j.crohns.2012.07.009