



Le Dr Carman est actuellement professeur adjoint à l'Université de Toronto et gastro-entérologue pédiatrique au centre des MII du centre hospitalier Hospital for Sick Children (SickKids) à Toronto. Il a accompli sa formation médicale en Australie et s'est installé au Canada pour suivre un programme de bourses en MII en 2014, et est resté au Canada pour continuer à travailler dans le domaine des MII. Il est actuellement directeur adjoint du service d'endoscopie et responsable du programme d'échographie intestinale à SickKids, et président du comité d'endoscopie et d'imagerie du réseau national canadien sur les maladies inflammatoires de l'intestin chez l'enfant.

Affiliations : Centre des maladies inflammatoires de l'intestin SickKids, division de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition, centre hospitalier Hospital for Sick Children (SickKids), Toronto (Ontario), Canada

MISES À JOUR DE LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN CHEZ L'ENFANT

Introduction

Le Canada connaît l'un des taux les plus élevés au monde de maladies inflammatoires de l'intestin (MII) apparaissant pendant l'enfance. Le rapport récent publié en 2023 par Crohn et Colite Canada et intitulé « L'impact des maladies inflammatoires de l'intestin au Canada »¹ indique qu'environ 6 158 enfants et jeunes gens de moins de 18 ans sont atteints de MII, et que 600 à 650 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année chez les enfants de moins de 16 ans. Ce nombre devrait atteindre 8 079 d'ici 2035², ce qui représente environ 10 à 20 % des patients ayant

reçu un nouveau diagnostic.³ Bien que les MII soient encore relativement peu courantes chez les enfants par rapport aux adolescents, il est inquiétant de constater que l'incidence a le plus fortement augmenté chez les moins de 5 ans. Des données administratives récentes sur la santé ont démontré que l'incidence nationale des MII était globalement de 29,9 pour 100 000 (IC à 95 % : 28,3 à 31,5) en 2023, avec une incidence croissante chez les enfants (VAMP : 1,27 %; IC à 95 % : 0,82 à 1,67), malgré une incidence stable chez les adultes (VAMP : 0,26 %; IC à 95 % : -0,42 à 0,82).⁴ La Figure 1 montre que cette augmentation de l'incidence chez les enfants est un phénomène mondial. Les soins actuels

Les maladies inflammatoires de l'intestin chez l'enfant sont de plus en plus courantes dans le monde entier.

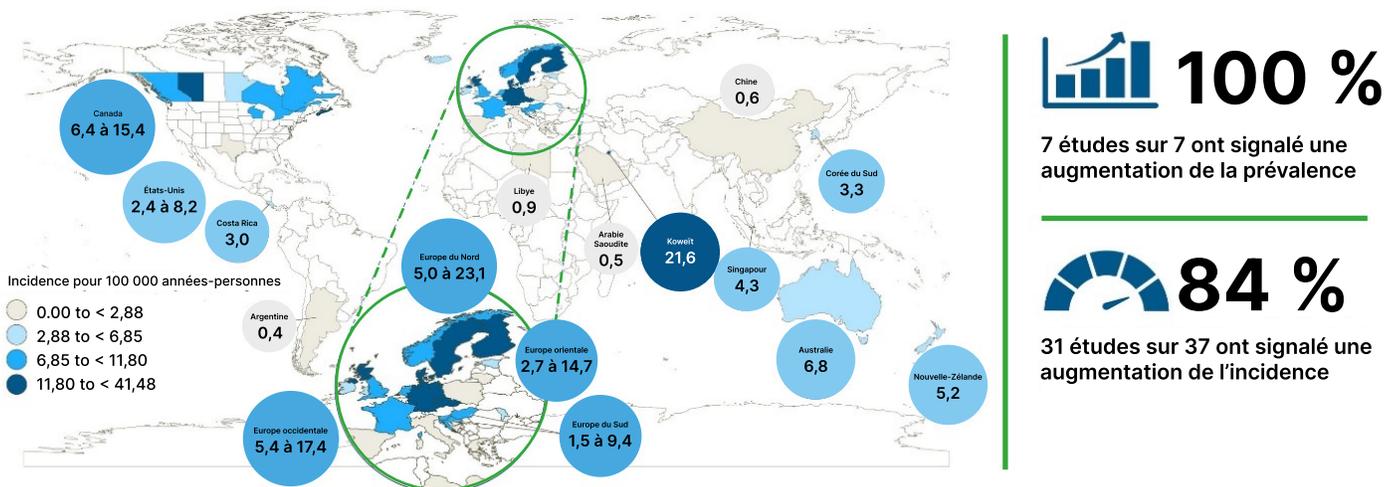


Figure 1. Carte illustrant l'augmentation de l'incidence mondiale des MII chez les enfants; d'après Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al; InsightScope Pediatric IBD Epidemiology Group; Benchimol EI. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: systematic review. *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(4):1147-1159.e4

des MII chez les enfants s'orientent vers la médecine de précision, notamment par des approches uniques et normalisées de la génétique, de la stratification des risques et du phénotype de la maladie, des traitements nutritionnels et avancés, et des cliniques multidisciplinaires spécialisées connaissant les difficultés uniques auxquelles les patients pédiatriques et leurs familles sont confrontés lorsqu'un diagnostic de MII est posé.⁵

Génétique

Les facteurs génétiques, la dysbiose microbienne et les réponses immunitaires aberrantes associées à des facteurs environnementaux sont considérés comme les principaux facteurs influençant le développement des MII⁶, avec des contributions qui varient probablement selon l'âge. Les progrès accomplis dans le séquençage de l'ADN de nouvelle

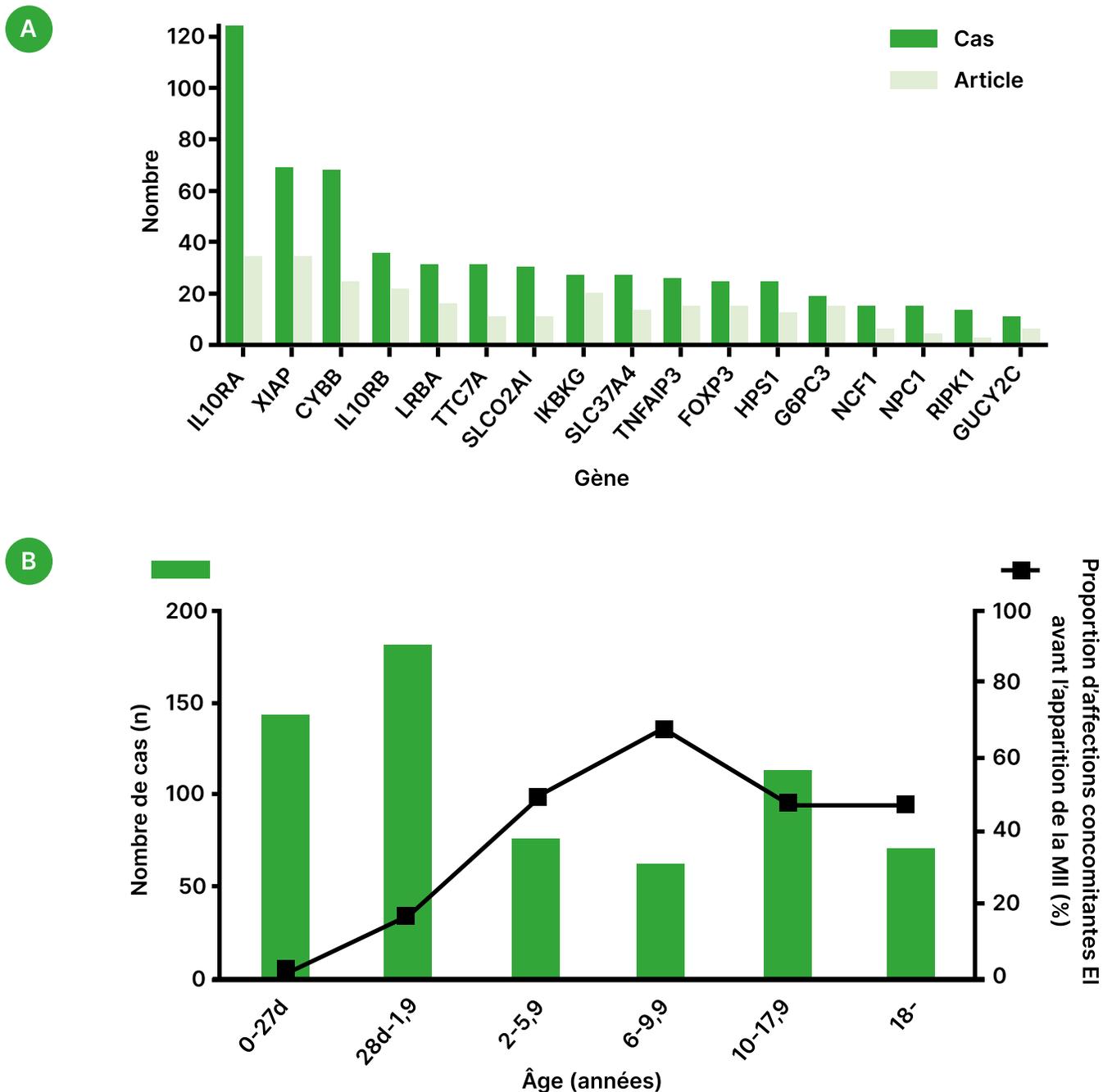


Figure 2. Gènes communs et âge d'apparition de la maladie inflammatoire de l'intestin (MII) monogénique. **A** - Nombre d'articles et de cas de MII monogénique rapportés, stratifiés par gène. Seuls les gènes présents dans 10 cas ou plus sont indiqués. Barres vert foncé, nombre de cas; barres vert clair, nombre d'articles. **B** - Répartition de l'âge d'apparition de la MII. La barre verte (axe des ordonnées à gauche) représente le nombre de cas dans chaque groupe. Le graphique linéaire (axe des ordonnées à droite) représente la proportion de patients présentant des manifestations extra-intestinales (EI) avant l'apparition de la MII.

génération permettent le diagnostic génétique d'une MII ou d'une maladie similaire, appelée « MII monogénique » chez les enfants. Ces patients sont atteints de maladies généralement rares, graves et réfractaires aux traitements conventionnels.⁷ Ils ont récemment fait l'objet d'un examen dans le cadre d'une analyse systématique des MII monogéniques afin de recenser les cas avérés.⁸ L'anomalie monogénique la plus souvent signalée était la colite associée à la signalisation de l'interleukine (IL)-10, suivie de la colite granulomateuse chronique (CGC) et du déficit en protéine inhibitrice de l'apoptose liée au chromosome X (XIAP). La **Figure 2a** présente les mutations génétiques les plus courantes, et la **Figure 2b** montre la répartition par âge, où plus de 10 % des cas ont été recensés dans les groupes d'âge adulte. Soixante-seize pour cent des patients ont présenté au moins un problème extra-intestinal au cours de leur maladie et ont été traités par des interventions chirurgicales (27,1 %), des greffes de cellules souches hématopoïétiques (23,1 %) ou des traitements biologiques (32,9 %). Ces données soulignent la nature variable de la maladie monogénique, dont il faut tenir compte chez tous les patients en présence d'un phénotype inhabituel, d'une maladie extra-intestinale significative, ou s'ils sont réfractaires au traitement.

Régime alimentaire et traitements nutritionnels

Une multitude de recherches passées et en cours sur le régime alimentaire et son rôle dans les MII l'ont impliqué dans la pathogenèse et la nature récurrente/rémittente des MII. Un grand nombre d'études d'épidémiologie nutritionnelle démontrant les associations néfastes avec le régime occidental et les effets protecteurs d'un régime méditerranéen, ainsi que des études sur l'animal mettant en cause les aliments ultra-transformés et industrialisés dans le développement de l'inflammation ont fait l'objet d'examen pendant de nombreuses années. De petites études cliniques ont également démontré les bienfaits de la nutrition entérale exclusive et d'autres interventions diététiques.⁹ Toutefois, la recherche sur l'alimentation a progressé lentement, car les relations mécaniques sont difficiles à comprendre, et les interventions diététiques sont compliquées et restrictives. En ce qui concerne la maladie de Crohn (MC), le pilier du traitement nutritionnel des MII chez les enfants est la nutrition entérale exclusive (NEE), et elle représente le principal agent pour induire une rémission dans de nombreux pays du monde pour les maladies légères à modérées.¹⁰ Au Canada, les taux d'utilisation de la NEE sont similaires à ceux des corticostéroïdes pour l'induction d'une rémission, selon les données de CIDsCaNN (Canadian Children IBD Network). La NEE a démontré son efficacité dans un certain nombre d'études pour induire une rémission et une cicatrisation des muqueuses, ainsi que pour la réadaptation nutritionnelle.¹¹ Elle a également démontré un bienfait

supplémentaire chez les enfants atteints d'une maladie sténosante ou pénétrante ou présentant des masses inflammatoires.¹¹ La sélection des patients demeure importante pour la réussite de la NEE, et le meilleur moyen d'y parvenir est le soutien d'un diététicien ayant une expérience de la NEE dans un centre des MII et un suivi adéquat. Les données évaluant la gravité de la maladie et le phénotype en tant que facteurs prédictifs de réussite sont contradictoires, mais il a été démontré que les personnes présentant une maladie prédominante de l'iléon distal et de nature légère à modérée sont plus susceptibles de répondre.^{13,14} L'étude des signatures du microbiome¹⁵ et des marqueurs génétiques¹⁶ liés à la réussite de la NEE est en cours.

De nombreux traitements diététiques ont été proposés comme « régime alimentaire thérapeutique » dans le cadre des MII et un examen récent de la documentation en recense plus de 24 dans la prise en charge des MII.¹⁷ Les méthodologies et les évaluations des résultats varient, et aucune donnée convaincante n'est à l'appui de l'utilisation d'un régime plutôt qu'un autre. L'évaluation la plus robuste a été en faveur du régime d'exclusion pour la maladie de Crohn (REMC)¹⁸, qui associait un régime restreint et une nutrition entérale partielle (NEP) en plusieurs phases de moins en moins restrictives. Les restrictions alimentaires reposaient sur des données animales relatives aux produits alimentaires influant sur l'inflammation, la dysbiose ou la perméabilité intestinale. Cette combinaison était similaire à la NEE quant à l'induction d'une rémission à la semaine 6 (75 % dans le groupe REMC en association avec NEP par rapport à 59 % dans le groupe NEE; P = 0,38), mais a connu un succès limité chez les patients atteints d'une maladie grave, ou dans le cadre d'une perte de réponse aux produits biologiques.¹⁹ Dans les centres pédiatriques canadiens, les recommandations alimentaires standard et le recours aux traitements diététiques restent très variables jusqu'à l'acquisition de données plus solides sur les régimes thérapeutiques, ce qui continue d'être une source de frustration pour les patients et les familles.

Traitements pharmacologiques

Le nombre de traitements pharmacologiques approuvés pour les MII chez l'adulte a augmenté rapidement au cours des dernières années. Toutefois, l'indisponibilité de ces médicaments pour les enfants représente un problème croissant pour les praticiens pédiatriques dans le domaine des MII. Il existe un décalage important entre l'achèvement des études contrôlées à répartition aléatoire menées chez les enfants et l'approbation réglementaire, ce qui entraîne une utilisation prolongée de nouveaux traitements hors indication. Les traitements d'induction traditionnels tels que les corticostéroïdes et la NEE ont continué à être utilisés, mais l'administration d'immunomodulateurs sous forme de monothérapie d'entretien, surtout dans la MC, a considérablement diminué, car on s'oriente vers

les « traitements efficaces précoces » dans le cadre de l'approche « traiter pour cibler », d'autant plus que la plupart des patients pédiatriques sont atteints d'une maladie modérée à élevée et d'une maladie étendue. En ce qui concerne la colite ulcéreuse (CU), l'étude PROTECT a démontré qu'une proportion raisonnable d'enfants répondant aux stéroïdes répondaient aussi aux traitements standards par 5-AAS, mais après 52 semaines, seuls 40 % des patients étaient en mesure de poursuivre le traitement par 5-AAS sans augmentation de la dose.²⁰ Les traitements par anti-facteur de nécrose tumorale (TNF) restent les traitements d'entretien les plus utilisés chez les enfants en raison de leur longue période de disponibilité et de leur efficacité constante, l'infliximab et l'adalimumab étant les seuls produits biologiques approuvés pour les enfants. Toutefois, environ un tiers des patients atteints de MII ne répondent pas au traitement anti-TNF²¹, et 20 à 30 % présenteront une perte de réponse secondaire, avec ou sans production d'anticorps anti-médicaments. Le recours à une posologie reposant sur la surface corporelle chez les jeunes enfants²² et à un suivi thérapeutique pharmacologique proactif²³ a montré certains avantages chez les enfants par rapport aux adultes, potentiellement liés aux différences de clairance des médicaments et de composition corporelle, ainsi qu'à une relation non linéaire entre le poids corporel et la surface corporelle chez les enfants jeunes ou de faible poids. Il en résulte que les enfants les plus jeunes/les plus légers ont besoin de la plus grande quantité de médicament par kilogramme pour obtenir une exposition comparable à celle des enfants plus âgés et des adultes. Quoi qu'il en soit, une proportion importante d'enfants cessera de répondre au traitement anti-TNF de première intention. C'est pourquoi il est de la plus haute importance de disposer d'autres solutions facilement disponibles.

En 2014, le védolizumab est devenu le premier médicament anti-intégrine conçu spécifiquement pour les maladies gastro-intestinales chez l'adulte, ciblant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$; son efficacité a été établie dans le cadre du programme GEMINI.²⁴ Il a été utilisé hors indication chez les enfants, initialement chez les patients réfractaires aux anti-TNF, mais plus récemment chez les patients n'ayant jamais reçu d'agents biologiques, en particulier dans la CU. De nombreuses études observationnelles pédiatriques ont démontré son innocuité et son efficacité, dont la plus vaste est l'étude VEDOKIDS²⁵ qui a montré des taux de rémission sans besoin de stéroïdes de 42 % à la semaine 14 dans la CU et de 32 % dans la MC, avec un certain avantage chez les patients n'ayant jamais reçu d'agents biologiques. Les données relatives à la durabilité sont rares, de petites séries de cas démontrant un certain bienfait après optimisation précoce de la dose et suivi thérapeutique pharmacologique proactif.²⁶ Jusqu'à présent, les données d'innocuité sont excellentes et font de ce médicament un traitement intéressant pour les patients pédiatriques. Des études supplémentaires

sont nécessaires pour explorer le rôle d'autres traitements anti-intégrine chez les enfants.

L'ustékinumab, un anticorps monoclonal qui se lie à la sous-unité p40 de l'IL-12 et de l'IL-23, est approuvé chez les adultes. Son efficacité a été établie au cours des études UNITI et UNIFI.^{27,28} Le médicament est utilisé hors indication au Canada depuis 2016 chez les enfants, là aussi initialement chez les patients réfractaires aux anti-TNF. La publication de CIDsCaNN sur la première expérience canadienne dans la CU réfractaire aux anti-TNF²⁹ fait état d'une rémission de 44 % sans besoin de stéroïdes à la semaine 52. Dans la MC, les données canadiennes de Chavannes et al.³⁰ ont montré que 38,6 % des patients atteignaient une rémission clinique à la semaine 52. Dans les deux études, les profils d'innocuité étaient excellents. Les données concernant l'utilité d'un suivi thérapeutique pharmacologique proactif et d'une optimisation de la posologie sont rares en pédiatrie, et jusqu'à présent, elles n'ont été présentées que sous la forme d'un résumé démontrant une certaine association entre des taux d'ustékinumab plus élevés mesurés proactivement à la semaine 8 et des résultats cliniques favorables.³¹ Récemment, de nouvelles molécules ciblant la p19 présente uniquement sur l'IL-23, notamment le risankizumab, le mirikizumab et le guselkumab, ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients adultes et ont démontré leur efficacité avec des données encourageantes. Des études cliniques sont en cours chez les enfants. L'utilisation précoce hors indication du risankizumab a été récemment autorisée, mais les données publiées de l'expérience chez les enfants ne sont pas encore disponibles.

Les inhibiteurs de JAK-STAT, qui inhibent l'activité d'une ou plusieurs enzymes JAK et interrompent la phosphorylation intracellulaire de la voie STAT, ont représenté la première famille de petites molécules ciblées utilisées dans les MII, le tofacitinib ayant été le premier médicament approuvé chez les adultes. Les études cliniques OCTAVE ont démontré l'innocuité et l'efficacité chez les adultes atteints de CU³², et présentement, un essai clinique est en cours chez les enfants atteints de CU modérée à grave n'ayant jamais reçu d'agents biologiques ou chez qui le traitement par anti-TNF a échoué. Il existe des publications sur l'utilisation hors indication chez les enfants, principalement ceux chez qui le traitement par anti-TNF a échoué, qui démontrent l'efficacité et présentent les premières données d'innocuité. Jusqu'à 41,2 % des patients présentaient une réponse clinique et une rémission sans besoin de stéroïdes après 52 semaines.³³ Une deuxième petite étude a montré une amélioration des taux de colectomie chez les patients hospitalisés qui étaient réfractaires aux stéroïdes et aux anti-TNF.³⁴ L'upadacitinib, un inhibiteur sélectif de JAK1 à prise orale, est évalué dans le cadre d'une étude clinique de phase 3 menée chez des enfants atteints de CU modérée à grave, ayant déjà été traités ou non par des agents biologiques. Les données sur son utilisation hors indication sont jusqu'à présent

encourageantes et sont présentées sous forme de résumé.³⁵ D'autres inhibiteurs de JAK sont actuellement en cours d'évaluation. Le plus intrigant dans ce groupe de médicaments est la rapidité d'action, qui pourrait à l'avenir écarter le besoin d'utiliser des corticostéroïdes chez certains patients; on attend donc avec impatience des données plus robustes sur l'innocuité et l'efficacité.

Enfin, les modulateurs des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P) se lient aux récepteurs S1P des lymphocytes et les neutralisent indirectement, en les piégeant dans les ganglions lymphatiques et en diminuant la réponse immunitaire. Plusieurs récepteurs S1P font l'objet d'études cliniques sur les MII (ozanimod, fingolimod et étrasimod). L'ozanimod est actuellement évalué dans une étude clinique menée auprès d'enfants atteints de MC dans le cadre d'une utilisation hors indication disponible depuis peu.

Le nombre de nouveaux médicaments et de nouvelles voies disponibles offriront aux spécialistes pédiatriques des MII davantage de traitements pour nos patients. Les données relatives au séquençage et au positionnement deviendront d'une importance primordiale. De plus, des données évaluant l'innocuité et l'efficacité d'un traitement dit « multimodal » associant deux produits biologiques ou des produits biologiques et des petites molécules commencent à apparaître pour les enfants réfractaires au traitement³⁶⁻³⁸, élargissant ainsi notre arsenal thérapeutique pour les patients dont la maladie est difficile à maîtriser.

Conclusions

Les objectifs des soins chez les enfants atteints de MII sont au départ similaires à ceux de l'adulte. Ils visent notamment la rémission clinique à long terme, sans besoin de stéroïdes, et la cicatrisation de la muqueuse afin de prévenir les complications à long terme liées à la maladie. Les enfants ont des exigences supplémentaires uniques, notamment l'optimisation de la croissance physique, pubertaire et psychologique, le maintien de la nutrition et de la qualité de vie à l'école et au cours de l'adolescence, et la prise en compte des toxicités potentielles des traitements dues à des périodes prolongées sous médicaments. Cela est d'autant plus vrai que nos patients sont de plus en plus jeunes lorsque la maladie survient et que les traitements sont plus compliqués. Étant donné la situation, on admet de plus en plus que les enfants atteints de MII doivent être traités dans des centres spécialisés et multidisciplinaires offrant l'accès à des médecins, des infirmières spécialisées, des diététiciens et des professionnels de la santé mentale expérimentés en MII afin d'essayer de permettre aux enfants et aux familles d'accéder à des soins de la plus haute qualité pour traiter leur MII.

Coordonnées :

Nicholas Carman, MBBS, FRACP
Courriel : nicholas.carman@sickkids.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Honoraires de Nicholas Carman : Sanofi

Références :

1. El-Matary W, Carroll MW, Deslandres C, et al. The 2023 impact of inflammatory bowel disease in Canada: special populations-children and adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2023;6(Suppl 2):S35-s44.
2. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, C, et al. Trends in epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease in Canada: distributed network analysis of multiple population-based provincial health administrative databases. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):1120-34.
3. Benchimol EI, Manuel DG, Guttman A, et al. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(10):1761-9.
4. Coward S, Benchimol EI, Bernstein CN, et al. Forecasting the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease: A Canadian nationwide analysis. *Am J Gastroenterol.* 2024.
5. Uhlir HH, Booth C, Cho J, et al. Precision medicine in monogenic inflammatory bowel disease: proposed mIBD REPORT standards. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(12):810-28.
6. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(7):390-407.
7. Muise AM, Snapper SB, Kugathasan S. The age of gene discovery in very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2012;143(2):285-8.
8. Nambu R, Warner N, Mulder DJ, et al. A systematic review of monogenic inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):e653-e63.
9. Gerasimidis K, Russell RK, Giachero F, et al. Precision nutrition in pediatric IBD: A position paper from the ESPGHAN special interest group for basic science and translational research, the IBD Porto group, and allied health professionals. *JPGN.* 2024;78(2):428-45.
10. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, et al. The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline update. *J Crohn's Colitis.* 2020 Oct 7:jjaa161.
11. Swaminath A, Feathers A, Ananthakrishnan AN, et al. Systematic review with meta-analysis: enteral nutrition therapy for the induction of remission in pediatric Crohn's disease. *AP & T.* 2017;46(7):645-56.
12. Hu D, Ren J, Wang G, et al. Exclusive enteral nutritional therapy can relieve inflammatory bowel stricture in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(9):790-5.
13. Afzal NA, Davies S, Paintin M, et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci.* 2005;50(8):1471-5.
14. Moriczi M, Pujol-Muncunill G, Martín-Masot R, et al. Predictors of response to exclusive enteral nutrition in newly diagnosed Crohn's disease in children: PRESENCE Study from SEGHP. *Nutrients.* 2020;12(4).
15. Jones CMA, Connors J, Dunn KA, et al. Bacterial taxa and functions are predictive of sustained remission following exclusive enteral nutrition in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(7):1026-37.
16. Frivolt K, Schwerdt T, Werkstetter KJ, et al. Repeated exclusive enteral nutrition in the treatment of pediatric Crohn's disease: predictors of efficacy and outcome. *AP & T.* 2014;39(12):1398-407.
17. Gerasimidis K, Godny L, Sigall-Boneh R, et al. Current recommendations on the role of diet in the aetiology and management of IBD. *Frontline gastroenterology.*

- 2022;13(2):160-7.
18. 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. *Gastroenterol.* 2019;157(2):440-50.e8.
 19. 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 Crohn's Colitis.* 2017;11(10):1205-12.
 20. Hyams JS, Davis Thomas S, Gotman N, et al. Clinical and biological predictors of response to standardised paediatric colitis therapy (PROTECT): a multicentre inception cohort study. *The Lancet.* 2019;393(10182):1708-20.
 21. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *AP & T.* 2015;41(7):613-23.
 22. Stallard L, Frost K, Frost N, et al. Body surface area-based dosing of infliximab is superior to standard weight-based dosing in children with very early onset inflammatory bowel disease. *Gastro Hep Advances.* 2024;3(2):215-20.
 23. Assa A, Matar M, Turner D, et al. Proactive monitoring of adalimumab trough concentration associated with increased clinical remission in children with Crohn's disease compared with reactive monitoring. *Gastroenterology.* 2019;157(4):985-96.e2.
 24. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699-710.
 25. Atia O, Shavit-Brunschwig Z, Mould DR, et al. Outcomes, dosing, and predictors of vedolizumab treatment in children with inflammatory bowel disease (VEDOKIDS): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(1):31-42.
 26. Rowland P, McNicol M, Kiel A, et al. Proactive therapeutic drug monitoring and vedolizumab dose optimization in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Jan. 25.
 27. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201-14.
 28. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946-60.
 29. Dhaliwal J, McKay HE, Deslandres C, et al. One-year outcomes with ustekinumab therapy in infliximab-refractory paediatric ulcerative colitis: a multicentre prospective study. *AP & T.* 2021;53(12):1300-8.
 30. Chavannes M, Martinez-Vinson C, Hart L, et al. Management of paediatric patients with medically refractory Crohn's disease using ustekinumab: a multi-centred cohort study. *J Crohn's Colitis.* 2019;13(5):578-84.
 31. Ricciuto A, McKay H, deBruyn J, et al. P512 Early proactive therapeutic drug monitoring with ustekinumab therapy in pediatric Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis.* 2024;18(Supplement_1):i1012-i3.
 32. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-36.
 33. Moore H, Dubes L, Fusillo S, et al. Tofacitinib therapy in children and young adults with pediatric-onset medically refractory inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(3):e57-e62.
 34. Constant BD, Baldassano R, Kirsch J, et al. Tofacitinib salvage therapy for children hospitalized for corticosteroid- and biologic-refractory ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(6):724-30.
 35. Spencer EA, Bergstein S, Dolinger M, et al. Single center experience with upadacitinib for refractory adolescent inflammatory bowel disease. NASPGHAN, San Diego 2023.
 36. Dolinger MT, Spencer EA, Lai J, et al. Dual biologic and small molecule therapy for the treatment of refractory pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(8):1210-4.
 37. Penagini F, Lonoce L, Abbattista L, et al. Dual biological therapy and small molecules in pediatric inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res.* 2023;196:106935.
 38. Yerushalmy-Feler A, Olbjorn C, Kolho KL, et al. Dual biologic or small molecule therapy in refractory pediatric inflammatory bowel disease (DOUBLE-PIBD): A multicenter study from the pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(2):159-66.