

## JASON CHAMBERS, M.D.



Le Dr Chambers effectue sa deuxième année postdoctorale de résidence en médecine interne à l'Université de Toronto. Il a obtenu son diplôme de docteur en médecine à l'Université Western en 2023. Dans le cadre de sa recherche, il s'intéresse surtout au domaine de la gastro-entérologie, et tout particulièrement aux MII.

**Affiliations de l'auteur :** Division de gastro-entérologie, hôpital Mont-Sinaï, département de médecine, Université de Toronto

## ADAM V. WEIZMAN, M.D., M.SC., FRCPC



Le Dr Weizman est gastro-entérologue à l'hôpital Mount Sinai de Toronto (Ontario) et professeur agrégé de médecine à l'Université de Toronto. Il a obtenu son diplôme de docteur en médecine à l'Université du Manitoba. Ensuite, il a accompli un programme de résidence en médecine interne et bénéficié d'une bourse en gastro-entérologie à l'Université de Toronto. Il a bénéficié d'une bourse de recherche avancée sur les maladies inflammatoires de l'intestin au Cedars-Sinai Medical Center de Los Angeles, en Californie, et a obtenu une maîtrise (MSc) en amélioration de la qualité et de la sécurité des patients à l'Institute of Health Policy, Evaluation, and Management de l'Université de Toronto. Ses recherches portent principalement sur la qualité des soins de santé et les résultats en matière de santé, tout particulièrement dans le domaine des maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Le Dr Weizman est directeur médical du Centre pour les maladies inflammatoires de l'intestin de l'hôpital Mount Sinai, et responsable de la qualité et de la sécurité des patients au sein de la division de gastro-entérologie à l'hôpital Mount Sinai et à l'hôpital UHN (University Health Network).

**Affiliations de l'auteur :** Division de gastro-entérologie, hôpital Mount Sinai, département de médecine, Université de Toronto

### PRINCIPAUX POINTS À RETENIR :

- Le recours aux médecines complémentaires et parallèles (MCP) est courant chez les personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin (MII).
- La plupart des lignes directrices consensuelles fondées sur des données probantes ne recommandent pas l'utilisation des MCP en pratique clinique, notamment la TMF, les probiotiques, le cannabis, la curcumine et les AGPI.
- Les dernières avancées de la recherche sur les MCP semblent indiquer un rôle potentiel de certaines formes de MCP, telles que les probiotiques, dans la prévention de la pouchite ou de la transplantation de microbiote fécal pour l'induction d'une rémission dans la colite ulcéreuse.
- Des recherches supplémentaires, en particulier des études contrôlées à répartition aléatoire bien conçues, sont nécessaires dans ce domaine avant de pouvoir appliquer les résultats au traitement clinique des MII.

# LES DERNIÈRES AVANCÉES DANS LES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES COMPLÉMENTAIRES ET PARALLÈLES POUR LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

## Introduction

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) sont des affections inflammatoires chroniques récurrentes-rémittentes du tractus gastro-intestinal (GI), qui regroupent principalement deux grandes catégories : la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU).<sup>1</sup> La pathogenèse des MII n'est pas entièrement comprise, mais on pense qu'elle est multifactorielle et met en cause des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques.<sup>2</sup> L'incidence des MII est en augmentation dans le monde entier, surtout dans les pays développés. Le Canada, en particulier, connaît l'un des taux de prévalence des MII les plus élevés au monde, et des données récentes indiquent que plus de 320 000 Canadiens sont atteints d'une MII, ce qui en fait un problème de santé publique important.<sup>3,4</sup>

La nature chronique des MII, ainsi que la gravité de leurs symptômes et les effets indésirables parfois attribués à leur prise en charge (p. ex., immunosuppression, corticostéroïdes, complications chirurgicales) peuvent diminuer considérablement la qualité de vie des personnes affectées.<sup>5</sup> De nombreux patients atteints de MII ont donc recours aux médecines complémentaires et parallèles (MCP) en raison de préoccupations relatives à l'innocuité des traitements classiques et du sentiment de mieux maîtriser leur maladie.<sup>6</sup> Les MCP regroupent un large éventail de pratiques de soins de santé, telles que la phytothérapie, l'acupuncture, l'homéopathie, les transplantations de microbiote fécal et les probiotiques, qui ne sont généralement pas considérées comme faisant partie de la médecine occidentale traditionnelle.<sup>7</sup> Les patients atteints de MII ont largement recours aux MCP, 21 à 60 % d'entre eux les utilisant actuellement ou les ayant utilisées dans le passé.<sup>6</sup> Étant donné la propension des patients atteints de MII à recourir aux MCP et du manque de connaissance de nombreux professionnels de la santé sur les bienfaits et les répercussions négatives de ces pratiques, cet article vise à résumer les avancées récentes de la recherche clinique sur l'utilisation des MCP dans le cadre des MII.

## Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui peuvent être ingérés afin d'apporter un bienfait pour la santé de l'hôte. Ils représentent une cible intéressante pour le traitement des MII, car il a été démontré que les patients atteints de cette maladie ont un microbiote gastro-intestinal moins

diversifié ou moins altéré (dysbiose). Toutefois, la recherche sur la science et les implications cliniques des probiotiques dans le traitement des MII se poursuit.<sup>8,9</sup> Les lignes directrices de pratique clinique formulées pour la MC en 2019 par l'Association canadienne de gastro-entérologie (ACG) invoquent à cette époque un manque de données probantes et recommandent donc fortement de ne pas utiliser de probiotiques pour induire ou maintenir une rémission symptomatique de la MC.<sup>10</sup> Les lignes directrices de pratique clinique de l'ACG de 2015 sur la prise en charge de la CU recommandent également de ne pas utiliser de probiotiques pour induire ou maintenir une rémission.<sup>11</sup> Les lignes directrices consensuelles de 2019 formulées plus récemment par la British Society of Gastroenterology (BSG) sur la prise en charge des MII sont en accord avec les recommandations précédentes concernant l'utilisation des probiotiques dans la MC, mais indiquent la possibilité d'un bienfait modeste dans la CU, spécifiquement dans le maintien de la rémission, bien que la prise systématique de probiotiques ne soit pas recommandée.<sup>12</sup> Une limitation importante de la documentation évaluant les probiotiques est la variation des associations de souches bactériennes (le plus souvent *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus johnsonii*, souche *Escherichia coli* Nissle 1917 ou *Saccharomyces boulardii*) utilisées dans les études, ce qui complique les analyses groupées. En outre, les études présentent une grande variabilité entre elles, ainsi que des échantillons de petite taille.<sup>10</sup> Ces limitations ont conduit à un consensus entre la plupart des gastro-entérologues sur la nécessité d'approfondir les recherches sur l'utilisation des probiotiques comme option thérapeutique pour les MII.

Les recherches sur les probiotiques dans les MII se sont poursuivies depuis la publication des lignes directrices susmentionnées. Une méta-analyse récente de 13 études (N = 930 patients)<sup>13</sup> n'a indiqué aucune différence statistique entre les groupes recevant des probiotiques et les groupes sous placebo en ce qui concerne les taux d'induction de rémission chez les patients atteints de CU. Aucune différence statistique n'a été observée sur le plan du maintien de la rémission clinique, de l'évolution clinique, la variation des scores de l'indice d'activité de la colite ulcéreuse (UCDAI) ou la cicatrisation de la muqueuse entre les deux groupes. Il est intéressant de noter que chez les patients atteints de CU, le groupe recevant un probiotique a montré une diminution statistiquement significative des taux de récurrence (rapport de cotes (RC) : 0,34; IC à 95 % : 0,14 à 0,79; P = 0,01). Un fait important est l'absence

de différences statistiquement significatives dans les effets indésirables entre les deux groupes. Estevinho et al. ont en outre réalisé un examen systématique et une méta-analyse actualisée d'études contrôlées à répartition aléatoire (ECRA) ayant porté sur les données de 22 revues systématiques et de 45 ECRA, ce qui en fait la plus grande méta-analyse réalisée à ce jour sur les probiotiques dans les MII.<sup>14</sup> Les résultats ont indiqué que les probiotiques avaient des effets positifs sur l'induction d'une rémission clinique chez les patients atteints de CU (RC : 2,00; IC à 95 % : 1,28 à 3,11,  $I_2$  : 57 %), mais l'effet n'était pas significatif dans la MC (RC : 1,61, IC à 95 % : 0,21 à 12,50 = 65 %). En ce qui concerne le maintien, l'étude a montré que les probiotiques avaient un effet protecteur contre la pochite récidivante (RC : 0,03; IC à 95 % : 0,00 à 0,25) et une tendance à maintenir la rémission de la CU (RC : 0,65; IC à 95 % : 0,42 à 1,01), mais pas de la MC. L'analyse des sous-groupes a déterminé que les préparations multisouches de probiotiques s'avéraient les plus efficaces. L'association de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) et de probiotiques par rapport au 5-ASA seul s'est également avérée supérieure pour induire une rémission. Toutefois, cette analyse a été limitée par une importante hétérogénéité. Cette étude a surtout montré que la probabilité de survenue d'effets indésirables était comparable à celle du groupe sous placebo.

La pochite, un phénotype de MII, est un domaine où les probiotiques ont peut-être été mieux étudiés et sont plus souvent utilisés dans la pratique clinique. Alphonsus et al. (2023) ont réalisé un examen systématique de 20 ECRA évaluant le traitement et la prévention de la pochite.<sup>15</sup> Ils ont regroupé deux études (N = 20) qui utilisaient la formulation De Simone (un mélange probiotique qui contient huit souches de bactéries dans des proportions spécifiques). Ils ont observé que 90 % (18/20) des participants prenant la formulation De Simone n'ont pas développé de pochite par rapport à 60 % (12/20) des participants sous placebo (RR : 1,50; IC à 95 % : 1,02 à 2,21). Il existe donc des signaux dans la documentation qui suggèrent que les probiotiques pourraient jouer un rôle dans des sous-types spécifiques de MII, en particulier la CU et la pochite, mais des études supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir recommander ces traitements.

## Transplantation de microbiote fécal

La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste à transplanter des selles, et le microbiome qu'elles contiennent, d'un donneur sain à un receveur par lavement ou sonde nasogastrique. Les avantages de la TMF par rapport à la supplémentation en probiotiques pour rétablir un microbiome colique sain sont notamment l'administration d'un nombre considérablement plus élevé d'organismes, une plus grande hétérogénéité des espèces bactériennes et la suppression des préoccupations concernant

l'adaptation des souches bactériennes probiotiques à un environnement *ex vivo*.<sup>16</sup>

Les recommandations actuelles des lignes directrices de pratique clinique de l'ACG pour la CU invoquent des données insuffisantes et déconseillent donc l'utilisation de la TMF pour induire ou maintenir une rémission complète en dehors du cadre des études cliniques.<sup>11</sup> Les lignes directrices consensuelles de la BSG récemment publiées sur la prise en charge des MII chez les adultes indiquent que les données initiales sur la TMF sont prometteuses et invoquent des signes d'amélioration de la rémission de la CU, mais recommandent cette méthode uniquement en tant que traitement expérimental à l'heure actuelle.<sup>12</sup> Parmi les études plus importantes utilisées, ces recommandations incluent une ECRA menée par Moayyedi et al, où les patients atteints de CU traités par FMT étaient beaucoup plus susceptibles d'obtenir une induction de la rémission que les patients sous placebo.<sup>17</sup>

Des données probantes plus récentes depuis la publication de ces lignes directrices comprennent une méta-analyse de Tan et al. portant sur 14 études évaluant la FMT dans la CU.<sup>18</sup> Les auteurs ont observé que la TMF augmentait de façon statistiquement significative l'induction de la rémission par rapport au placebo (RR : 1,44; IC à 95 % : 1,03 à 2,02;  $I_2$  = 38 %,  $P$  = 0,03), avec un minimum d'hétérogénéité des études. La TMF a de plus entraîné une réponse clinique statistiquement significative (définie le plus souvent comme une réduction du score de Mayo et une amélioration des résultats endoscopiques) par rapport au placebo (RR : 1,34; IC à 95 % : 0,9 à 1,94;  $I_2$  = 51 %;  $P$  = 0,12), avec une hétérogénéité modérée des études. En ce qui concerne l'innocuité, les symptômes de troubles gastro-intestinaux correspondaient aux effets indésirables les plus courants, mais tous étaient spontanément résolutifs, et aucun effet indésirable majeur n'a été attribué à la TMF. Bien que ces résultats soient prometteurs et que le mode d'action de la TMF soit un domaine de grand intérêt pour comprendre la pathogenèse des MII, cette procédure n'est généralement pas réalisée en dehors des projets de recherche. La nature des recherches sur la TMF pose problème étant donné la difficulté de normaliser certains aspects du traitement, tels que le microbiome du donneur et la posologie, qui peuvent contribuer à une variabilité importante. Il sera nécessaire de mener des études de plus grande envergure pour maîtriser des facteurs tels que la voie d'administration, le calendrier, la prise antérieure d'antibiotiques et le nombre d'administrations, afin de mieux définir le rôle optimal de la TMF chez les patients atteints de MII.

## Cannabis

Le cannabis, généralement issu de la plante *Cannabis sativa*, contient des cannabinoïdes tels que le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol

(CBD). Ces composés interagissent avec le système endocannabinoïde de l'organisme et devraient avoir des effets bénéfiques sur l'inflammation, l'appétit et la douleur. Ils sont donc une option thérapeutique intéressante en cours d'évaluation pour les MII.<sup>19</sup>

Les recommandations actuelles du consensus de l'ACG sur les lignes directrices de pratique clinique pour la MC invoquent la faible qualité des données probantes disponibles au moment de la publication, et déconseillent donc l'utilisation du cannabis pour induire ou maintenir une rémission symptomatique.<sup>10</sup> Les lignes directrices consensuelles de la BSG sur la prise en charge des MII chez les adultes recommandent de poursuivre les recherches sur les effets des extraits de cannabis dans les MII. Elles reconnaissent que la documentation existante a démontré une influence positive sur la symptomatologie autodéclarée, mais manque de signification statistique dans les études menées à l'insu et ne disposant pas de la puissance nécessaire.<sup>12</sup>

Depuis la publication de ces lignes directrices, Doeve et al. ont réalisé une méta-analyse incluant 15 études cliniques sans répartition aléatoire et 5 ECRA.<sup>20</sup> Selon leurs conclusions, les cannabinoïdes ne sont pas efficaces pour induire une rémission (RR : 1,56; IC à 95 % : 0,99 à 2,46) et n'ont aucun effet sur les biomarqueurs de l'inflammation. Toutefois, selon les recherches préexistantes, ils ont observé que les symptômes cliniques (douleurs abdominales, bien-être général, nausées, diarrhées et manque d'appétit) s'amélioraient tous sous l'effet des cannabinoïdes.

À l'heure actuelle, les données probantes sur le cannabis et l'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement des MII restent insuffisantes et manquent de bien-fondé en ce qui concerne la dose, l'extrait et la formulation, mais elles sont cohérentes en ce sens que l'induction de la rémission ou la prévention d'une récurrence n'a pas été constatée. Certaines études indiquent un bienfait symptomatique, mais il pourrait être dû en partie aux effets psychotropes non masquables du traitement, ce qui rend les études à l'insu difficiles à mener.

## Acides gras polyinsaturés

Les acides gras polyinsaturés (AGPI), dont les acides gras oméga-3 et oméga-6, sont des composés naturels souvent présents dans l'huile de poisson et les huiles végétales.<sup>21</sup> Ils devraient avoir des propriétés anti-inflammatoires et, bien que les preuves mécanistiques à cet égard soient insuffisantes, leurs éventuels bienfaits sur la nature inflammatoire des MII suscitent depuis longtemps de l'intérêt. Les recommandations actuelles du consensus de l'ACG sur les lignes directrices de pratique clinique pour la MC invoquent deux examens systématiques majeurs qui ont conclu que les acides gras oméga-3 (principalement en monothérapie) n'étaient probablement pas plus efficaces qu'un placebo pour le traitement d'entretien de la MC, et recommandent donc

de ne pas utiliser les acides gras oméga-3 pour induire ou maintenir une rémission symptomatique.<sup>10</sup> Les lignes directrices consensuelles de la BSG sur la prise en charge des MII chez les adultes réitérent le même message, invoquant que l'étude la plus complète de l'époque, publiée par Feagan et al, n'a démontré aucun bienfait de la supplémentation en acides gras oméga-3 dans la MC.<sup>12,22</sup>

Les avancées récentes de la recherche sur la supplémentation en AGPI pour le traitement des MII comprennent la méta-analyse des ECRA la plus vaste et la plus complète à ce jour, réalisée par Ajabnoor et al. en 2021. Cette méta-analyse portait sur 83 ECRA incluant 41 751 participants<sup>21</sup> et a montré que la supplémentation en acides gras oméga-3 tendait à diminuer le risque de récurrence de MII (RR : 0,85; IC à 95 % : 0,72 à 1,01). Toutefois, elle n'a pas atteint le seuil de signification statistique. De plus, les résultats concernant d'autres AGPI, tels que l'acide gras oméga-6 et l'acide alpha-linolénique, n'étaient pas statistiquement significatifs.

## Composés naturels

La curcumine est une substance présente dans les rhizomes de la plante *Curcuma longa* (curcuma) ainsi que dans d'autres espèces de curcuma, qui est utilisée depuis des siècles en Asie, tant en médecine traditionnelle que dans la cuisine en raison de sa couleur jaune vif.<sup>23</sup> Elle contient des composés naturels appelés curcuminoïdes qui auraient des propriétés anti-inflammatoires.<sup>24</sup> Les lignes directrices canadiennes actuelles ne contiennent pas de recommandations sur l'utilisation thérapeutique de la curcumine dans les MII. Toutefois, selon les lignes directrices consensuelles de la BSG sur les MII, aucune recommandation ne peut être formulée en raison de l'absence de données suffisantes de haute qualité concernant l'efficacité et la dose. Des études plus approfondies sont nécessaires, mais des études pilotes ont montré des signaux prometteurs.<sup>12</sup> Le Qing Dai (QD), également appelé Indigo naturalis, est un composé naturel isolé à partir de plantes telles que *Strobilanthes cusia* et *Isatis tinctoria*, qui contient des ingrédients naturels tels que l'indigo, l'indirubine, l'iso-indigotine et le nimbostérol.<sup>25</sup> Utilisé à l'origine comme colorant bleu naturel depuis l'Antiquité, il est aussi utilisé pour traiter divers troubles inflammatoires, dont la CU, principalement en Chine<sup>26</sup>. Les lignes directrices canadiennes ou britanniques sur les MII ne mentionnent pas le QD, mais il existe des données sur son utilisation pour les MII issues d'une petite étude japonaise démontrant une réponse clinique dépendante de la dose et d'une étude américaine d'augmentation de la dose menée sur N = 11 patients sans groupe placebo qui démontre une réponse clinique.<sup>26, 27</sup>

Les données probantes récentes concernant les composés naturels comprennent une ECRA à double insu menée par Ben-Horin et al. (2024). Dans la seconde partie de l'étude, ils ont réparti aléatoirement

n = 42 patients atteints de CU modérée à grave pour leur administrer un traitement à enrobage entérique à base de curcumine en association avec du QD (1,5 g de chaque composé) par rapport à un placebo. Le critère d'évaluation principal était l'induction d'une rémission, définie par une réponse clinique (réduction du score SCCAI [Simple Clinical Colitis Activity Index]  $\geq 3$  points) et une réponse objective (amélioration du sous-score endoscopique de Mayo  $\geq 1$  ou réduction de 50 % de la calprotectine fécale). Ils ont constaté que le groupe recevant le traitement par curcumine-QD présentait une augmentation statistiquement significative du taux de rémission, 12 patients sur 28 (43 %) du groupe de traitement ayant satisfait au critère d'évaluation principal par rapport à un (1) patient sur 13 (8 %) du groupe sous placebo ( $P = 0,033$ ; RR : 1,62; IC à 95 % : 1,13 à 2,31).<sup>28</sup>

Finalement, bien qu'il existe des signaux prometteurs pour le traitement de la CU, la taille des échantillons reste faible et la normalisation des composés thérapeutiques proposés dans le cadre des produits à base de plantes médicinales reste hors d'atteinte. Des recherches supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir appliquer les résultats au traitement clinique des MII.

## Conclusion

En résumé, la plupart des formes de MCP manquent de données probantes de qualité modérée ou de haute qualité pour appuyer leur utilisation systématique dans l'induction et le maintien d'une rémission des MII. Toutefois, certains sous-types de MII montrent des signes plus forts de bienfaits apportés par les MCP, comme les probiotiques pour la prévention de la pochite ou la TMF pour l'induction d'une rémission de la CU. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour définir le rôle de ces traitements. Néanmoins, les patients ont de plus en plus recours aux MCP, et les professionnels de la santé doivent se familiariser avec les différentes formes de MCP. Par ailleurs, les professionnels de la santé doivent s'efforcer de poser des questions sur le recours aux MCP, car les patients peuvent ne pas le mentionner spontanément. En fin de compte, la recherche sur les MCP nécessitera l'obtention de données issues d'ECRA à grande échelle avant de pouvoir mieux définir leur rôle spécifique. Ce domaine de recherche demeure essentiel étant donné l'utilisation intensive des MCP par les patients atteints de MII.

## Coordonnées :

Adam V. Weizman, M.D., M.S.c., FRCPC  
Courriel : Adam.Weizman@sinahealth.ca

## Divulgence de renseignements financiers :

**J. C. :** aucune déclaration  
**A. W. :** aucune déclaration

## Références :

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet Lond Engl.* 2007;369(9573):1641-1657.
2. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1489-1499.
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10114):2769-2778.
4. Coward S, Benchimol EI, Kuenzig ME, Windsor JW, Bernstein CN, Bitton A, et al. The 2023 impact of inflammatory bowel disease in Canada: epidemiology of IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2023;6(Suppl 2):S9-S15.
5. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analyses-part I. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(4):742-751.
6. Langhorst J, Wulfert H, Lauche R, Klose P, Cramer H, Dobos GJ, et al. Systematic review of complementary and alternative medicine treatments in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(1):86-106.
7. Ernst E. The role of complementary and alternative medicine. *BMJ.* 2000;321(7269):1133-1135.
8. Zhou Y, Xu ZZ, He Y, Yang Y, Liu L, Lin Q, et al. Gut Microbiota offers universal biomarkers across ethnicity in inflammatory bowel disease diagnosis and infliximab response prediction. *mSystems.* 2018;3(1):e00188-17. doi:10.1128/mSystems.00188-17
9. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(10):573-584.
10. Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, Targownik L, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1680-1713.
11. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical Practice Guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology.* 2015;148(5):1035-1058.e3.
12. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1-106.
13. Wang X, Zhou C, Zhang S, Ma Y, Xiao W, Guo Y. Additive efficacy and safety of probiotics in the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2024;63(5):1395-1411.
14. Estevinho MM, Yuan Y, Rodríguez-Lago I, Sousa-Pimenta M, Dias CC, Barreiro-de Acosta M, et al. Efficacy and safety of probiotics in IBD: An overview of systematic reviews and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *United Eur Gastroenterol J.* 2024;12(7):960-981.
15. Alphonsus L, De Silva TA, Ma C, MacDonald JK, Hanzel J, Beaton M, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials: medical therapies for the treatment and prevention of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;58(3):268-282.
16. Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(2):88-96.
17. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015;149(1):102-109.e6.

18. Tan XY, Xie YJ, Liu XL, Li XY, Jia B. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Evid-Based Complement Altern Med*. 2022;2022:8266793. doi:10.1155/2022/8266793
19. Ambrose T, Simmons A. Cannabis, cannabinoids, and the endocannabinoid system—is there therapeutic potential for inflammatory bowel disease? *J Crohns Colitis*. 2019;13(4):525–535.
20. Doeve BH, Van De Meeberg MM, Van Schaik FDM, Fidder HH. A systematic review with meta-analysis of the efficacy of cannabis and cannabinoids for inflammatory bowel disease: what can we learn from randomized and nonrandomized studies? *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(9):798–809.
21. Ajabnoor SM, Thorpe G, Abdelhamid A, Hooper L. Long-term effects of increasing omega-3, omega-6 and total polyunsaturated fats on inflammatory bowel disease and markers of inflammation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr*. 2021;60(5):2293–2316.
22. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, Bar-Meir S, D'Haens G, Bradette M, et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC randomized controlled trials. *JAMA*. 2008;299(14):1690–1697.
23. Hanai H, Sugimoto K. Curcumin has Bright Prospects for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Curr Pharm Des*. 2009 Jun 1;15(18):2087–94.
24. Vecchi Brumatti L, Marcuzzi A, Tricarico P, Zanin V, Girardelli M, Bianco A. Curcumin and Inflammatory Bowel Disease: Potential and Limits of Innovative Treatments. *Molecules*. 2014 Dec 16;19(12):21127–53.
25. Suzuki H, Kaneko T, Mizokami Y, Narasaka T, Endo S, Matsui H, et al. Therapeutic efficacy of the Qing Dai in patients with intractable ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013 May 7;19(17):2718–22.
26. Naganuma M, Sugimoto S, Mitsuyama K, Kobayashi T, Yoshimura N, Ohi H, et al. Efficacy of Indigo Naturalis in a Multicenter Randomized Controlled Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2018 Mar;154(4):935–47.
27. Saiki JP, Andreasson JO, Grimes KV, Frumkin LR, Sanjines E, Davidson MG, et al. Treatment-refractory ulcerative colitis responsive to indigo naturalis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021 Dec;8(1):e000813
28. Ben-Horin S, Salomon N, Karampekios G, Viazis N, Lahat A, Ungar B, et al. Curcumin-QingDai Combination for Patients With Active Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2024 Feb;22(2):347–356.e6.