

À PROPOS DE L'AUTRICE



Laura E. Targownik, M.D.

La D^{re} Laura Targownik est chercheuse clinique à l'Université de Toronto où elle s'intéresse à l'épidémiologie de la dysplasie intestinale neuronale. Elle est directrice de la division de gastro-entérologie et d'hépatologie de l'Université de Toronto.

Affiliations de l'autrice : Division de gastro-entérologie et d'hépatologie, Département de médecine, hôpital Mont Sinai, Université de Toronto, Toronto (Ontario)

Les cinq publications les plus percutantes de 2024 et de cette année pour la pratique clinique

Laura E. Targownik, M.D.

Cette dernière année a vu la publication d'un certain nombre d'articles extrêmement influents qui ont eu un impact immédiat sur la façon dont nous soignons les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Dans cet article, j'ai sélectionné cinq publications sur des études parues depuis le début de l'année 2024, qui ont déjà eu un impact direct sur ma façon de prendre en charge les personnes atteintes de MII. Ces publications sont une lecture incontournable pour tous les médecins canadiens qui traitent les MII.

L'exposition précoce aux agents anti-facteur de nécrose tumorale (TNF) permet d'obtenir de meilleurs résultats à long terme dans la maladie de Crohn : (PROFILE)

Les traitements biologiques, à commencer par les nouveaux traitements anti-TNF au début des années 2000, ont révolutionné la prise en charge de la maladie de Crohn. Ces traitements se sont avérés largement supérieurs aux traitements existants pour favoriser la rémission clinique, induire la cicatrisation des muqueuses, prévenir les hospitalisations et les interventions chirurgicales liées à la maladie de Crohn, et réduire le besoin de corticostéroïdes. Les deux décennies suivantes ont vu l'approbation de nombreux autres agents

biologiques et traitements immunomodulateurs ciblés, dotés de modes d'action divers. Toutefois, même les meilleurs traitements n'induisent une rémission clinique que chez 60 à 75 % des patients dans le meilleur des cas. Les taux de rémission endoscopique n'atteignent que 40 à 50 % après un an.^{1,2}

Selon des études observationnelles antérieures, les taux de réponse clinique et de rémission sont plus élevés chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont accès aux traitements anti-TNF plus tôt dans le cours de leur maladie.³ Cette conclusion repose sur le modèle de fibrose et de complications comme les sténoses et les fistules dont l'apparition peut être favorisée par une inflammation persistante non maîtrisée dans la maladie de Crohn et qui nécessitent souvent une prise en charge

chirurgicale. Une méta-analyse d'études cliniques réalisée récemment a montré que les personnes ayant reçu des traitements biologiques au cours des 18 mois suivant le diagnostic avaient 33 % plus de chances d'obtenir une rémission clinique à la fin de l'induction, par rapport aux patients dont la première exposition aux agents biologiques avait eu lieu plus de 18 mois après le diagnostic.³ Une analyse canadienne a également montré que les personnes ayant reçu des anti-TNF dans les deux ans suivant le diagnostic étaient exposées à un risque 50 % moins élevé de nécessiter un traitement chirurgical au cours des cinq années suivantes.⁴ Toutefois, l'accès précoce aux anti-TNF a également été limité en raison de leur coût élevé par rapport à d'autres traitements. De plus, la plupart des Canadiens sont traités selon un modèle d'approche progressive, dans lequel les agents biologiques ne sont administrés qu'après un échec du traitement classique par immunomodulateurs et/ou la présence de signes évidents de dépendance aux corticostéroïdes. Il est aussi plus difficile de savoir si un traitement par des agents biologiques, même administré plus rapidement, offre des bienfaits plus importants, ce que l'étude PROFILE visait à évaluer.

Dans le cadre de l'étude PROFILE,⁵ les patients ayant reçu un diagnostic récent de maladie de Crohn ont été traités par de la prednisonne à 40 mg/jour pendant deux semaines. Ils ont ensuite été répartis aléatoirement en deux groupes pour recevoir de l'infliximab et un immunomodulateur ou leurs corticostéroïdes dont la dose était simplement diminuée progressivement. En cas de rechute, ce dernier groupe recevait d'abord un immunomodulateur, puis de l'infliximab si une deuxième rechute se produisait. Dans le groupe traité immédiatement par infliximab, les patients ont reçu leur première dose en moyenne 11 jours après le diagnostic. Les patients ayant d'abord reçu l'infliximab avec un immunomodulateur ont obtenu un taux de rémission clinique durable proche de 80 % et un taux de cicatrisation des muqueuses de 67 % à un an, par rapport à des taux de 15 % et de 44 % de rémission durable et de cicatrisation des muqueuses dans le groupe traité par approche progressive. La nécessité d'une hospitalisation et d'une intervention chirurgicale était également considérablement plus faible dans le groupe traité immédiatement par infliximab. À ce jour, aucune autre étude évaluant l'incidence d'un traitement innovant dans la maladie de Crohn n'a montré des

taux aussi élevés de rémission clinique durable ou de cicatrisation des muqueuses.

La mise en œuvre de ces résultats dans la pratique clinique immédiate se heurte cependant à certains obstacles. Tout d'abord, l'évolution de la maladie de Crohn sera plus bénigne chez de nombreux patients. Par conséquent, l'administration d'un traitement biologique précoce universel à toutes les personnes ayant reçu un diagnostic de maladie de Crohn entraînera un surtraitement important.⁶ Il n'est également pas certain que ces résultats puissent être généralisés à d'autres traitements innovants. La baisse du prix des anti-TNF à l'ère des agents biologiques devrait faciliter un traitement plus précoce chez les patients considérés comme exposés à un risque élevé. Actuellement, je traite sélectivement les patients ayant reçu un diagnostic récent de maladie de Crohn avec des agents biologiques s'ils présentent des signes d'activité intense (atteinte étendue, ulcérations profondes ou signes de maladie pénétrante/fistulisante). Je réévalue en outre rapidement les patients au début de la maladie afin de déceler des signes de progression endoscopique.

Le risankizumab est supérieur à l'ustékinumab chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ne répondent plus aux anti-TNF de première intention (SEQUENCE)

Jusqu'à récemment, les anti-TNF étaient les agents de première intention les plus couramment utilisés pour le traitement de la maladie de Crohn. Une étude menée récemment en situation réelle a montré que plus d'un quart des patients n'utilisaient plus l'anti-TNF qui leur avait été prescrit dans les 12 mois suivant l'instauration du traitement, et qu'environ la moitié de ces patients avaient arrêté le traitement anti-TNF dans les trois ans suivant l'instauration du traitement.⁷ Par conséquent, une proportion importante d'utilisateurs d'anti-TNF présentera des indications de traitements de secours. L'ustékinumab, un inhibiteur de l'interleukine (IL)12/23, est devenu l'agent de deuxième intention privilégié pour les personnes atteintes de la maladie de Crohn. Des données issues d'études observationnelles suggèrent que l'ustékinumab est supérieur au védolizumab chez les patients qui ne répondent plus au traitement anti-TNF.⁸ Il semblerait que la majeure partie de l'activité anti-inflammatoire

de l'ustékinumab soit médiée par son inhibition de l'IL-23, alors que l'inhibition de l'IL-12 pourrait en fait être pro-inflammatoire.⁹ L'utilisation de traitements qui ciblent sélectivement la liaison de l'IL-23 à son récepteur tout en laissant l'IL-12 inchangée pourrait avoir des avantages supplémentaires.

Le risankizumab a été le premier inhibiteur sélectif de l'IL-23 approuvé pour l'induction et le maintien de la rémission chez les personnes atteintes d'une maladie de Crohn modérée ou grave.¹⁰ En fait, il s'était déjà montré supérieur à l'ustékinumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques. L'étude SEQUENCE visait à évaluer si le risankizumab pouvait être un traitement de secours à privilégier par rapport à l'ustékinumab chez les patients n'ayant plus répondu au traitement anti-TNF de première intention.¹¹

Dans cette étude ouverte à répartition aléatoire, les personnes ayant présenté une rechute clinique et endoscopique de leur maladie de Crohn alors qu'elles étaient sous anti-TNF ont été réparties aléatoirement pour recevoir la dose standard de risankizumab ou la dose standard d'ustékinumab, sans prise en compte d'ajustements ultérieurs de la dose. Les deux critères d'évaluation principaux ont été satisfaits, puisque les utilisateurs de risankizumab ont obtenu des résultats supérieurs à ceux des utilisateurs de l'ustékinumab en termes de rémission clinique à la semaine 24 (55 % p/r à 40 %, $p < 0,001$) et de rémission endoscopique à la semaine 48 (32 % p/r à 16 %, $p < 0,001$), respectivement. Il est plus difficile de savoir si les inhibiteurs de l'IL-23 sont plus efficaces que l'ustékinumab en tant que traitement de première intention. Les études évaluant les inhibiteurs de l'IL-23, le mirikizumab et le guselkumab, ont donné des résultats discordants. L'une des limitations de l'étude SEQUENCE est le protocole qui interdit d'augmenter la dose, un traitement de secours pourtant courant pour les patients recevant la dose standard d'ustékinumab, malgré les données probantes limitées sur son efficacité. Cette étude n'a en outre pas été menée à l'insu et les patients sachant qu'ils recevaient l'ustékinumab pouvaient être plus enclins à signaler des symptômes subjectifs évocateurs d'une rechute clinique. Toutefois, les mesures objectives ont favorisé le risankizumab, car les utilisateurs du risankizumab présentaient une baisse plus importante des taux de protéine C réactive et de calprotectine fécale.

Dans mon cabinet, j'utilise maintenant des inhibiteurs de l'IL-23 chez presque tous les patients atteints de la maladie de Crohn, alors qu'auparavant, j'aurais privilégié l'ustékinumab. Il est en effet peu probable que les inhibiteurs de l'IL-23 soient inférieurs à l'ustékinumab et ils sont plus difficiles d'accès au Canada que le biosimilaire ustékinumab. Bien qu'il n'y ait pas d'études comparant les inhibiteurs de l'IL-23 à l'ustékinumab dans la colite ulcéreuse, je préfère également utiliser les inhibiteurs de l'IL-23 plutôt que l'ustékinumab dans la colite ulcéreuse, sur la base du même raisonnement, malgré l'absence d'études de comparaison directe.

Le védolizumab est efficace pour prévenir les récurrences postopératoires dans la maladie de Crohn - l'étude REPREVIO

Environ 20 à 40 % des patients atteints de maladie de Crohn iléale ou iléo-colique ont dû subir une résection chirurgicale en raison de la présence de complications résistantes au traitement médical dans les cinq ans suivant le diagnostic, bien que l'incidence de la nécessité d'une intervention chirurgicale ait diminué au fil du temps.^{12,13} Après la création d'une réanastomose chirurgicale, jusqu'à 15 % des personnes devront subir une nouvelle intervention chirurgicale au cours des 10 années qui suivent en raison d'une récurrence de la maladie de Crohn au niveau ou à proximité de l'anastomose.¹² Les signes endoscopiques de récurrence peuvent être observés chez 37 % des personnes dans les six mois suivant une résection chirurgicale et une réanastomose.¹⁴ De plus, une récurrence endoscopique précoce est fortement prédictive d'une récurrence clinique et du besoin d'interventions chirurgicales.¹⁵ Par conséquent, la manière de réduire au mieux le risque de récurrence postopératoire précoce dans le cadre d'une stratégie visant à diminuer le fardeau des symptômes à long terme et le risque de complications a fait l'objet d'une attention considérable.

Il s'est avéré que les traitements anti-TNF, lorsqu'ils sont administrés dans les quatre semaines suivant une réanastomose chirurgicale, réduisent fortement le risque de récurrence endoscopique postopératoire jusqu'à deux ans après la date de l'intervention chirurgicale.¹⁶ Toutefois, tous les patients ne sont pas des candidats appropriés à un traitement anti-TNF

dans le contexte postopératoire, soit parce qu'ils n'ont pas répondu ou ont cessé de répondre aux traitements anti-TNF et ont développé des auto-anticorps dirigés contre les traitements anti-TNF, soit parce qu'ils sont exposés à un risque élevé de complications.¹⁷ Jusqu'à la publication de l'étude REPREVIO, il n'existait pas de données probantes provenant d'essais contrôlés à répartition aléatoire à l'appui de l'utilisation d'une autre classe d'agents dans ce contexte, bien que des données d'études observationnelles aient suggéré certains bienfaits apportés par le védolizumab et l'ustékinumab.

Dans l'étude REPREVIO¹⁸, les patients qui avaient subi une résection iléale ou iléo-colique et une réanastomose ont été répartis aléatoirement pour recevoir le védolizumab par voie intraveineuse toutes les huit semaines ou un placebo, la première dose étant administrée au cours des quatre semaines suivant la date de leur intervention chirurgicale. Le critère d'évaluation principal était la différence dans le score de Rutgeerts à la semaine 26 après la première dose. Au total, 62,8 % des patients avaient des antécédents d'exposition à un anti-TNF au début de l'étude. Les patients ayant reçu le védolizumab étaient significativement moins susceptibles de présenter une récurrence endoscopique grave (score 2b de Rutgeerts ou score supérieur) que les patients ayant reçu le placebo (23,3 % p/r à 62,2 %, $p = 0,004$), respectivement. Ces résultats sont comparables aux taux de récurrence endoscopique observés dans l'étude PREVENT qui a évalué l'infliximab pour la prévention des récurrences postopératoires de la maladie de Crohn, même si les patients avaient été suivis jusqu'à deux ans.

À la suite de cette étude, quoique je préfère toujours les anti-TNF au védolizumab pour l'induction de la rémission de la maladie de Crohn iléale et/ou iléo-colique, mon choix se porte de plus en plus sur le védolizumab plutôt que sur les anti-TNF afin d'éviter les récurrences postopératoires. Le védolizumab offre l'avantage d'un profil d'innocuité favorable, avec un risque plus faible de formation d'anticorps. Pour les patients ayant des antécédents d'exposition aux anti-TNF, le védolizumab devient un premier choix encore plus évident par rapport à d'autres classes de traitements ciblés innovants. Toutefois, un suivi à plus long terme des patients participant à REPREVIO sera utile pour déterminer si le védolizumab doit devenir l'agent de choix qui remplace les anti-TNF pour la prophylaxie postopératoire chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement.

Ni l'administration accélérée ni l'administration intensifiée des anti-TNF ne s'avèrent plus efficaces que l'administration standard chez les patients atteints de colite ulcéreuse grave aiguë – PREDICT-CU

La colite ulcéreuse grave aiguë (CUGA), définie comme des symptômes de colite suffisamment graves pour nécessiter une hospitalisation, survient annuellement chez environ 22 % des patients atteints de CU dans les cinq ans suivant la date de leur diagnostic.¹⁹ Même à cette époque moderne, 15 % des patients admis pour CUGA devront subir une colectomie au cours de la première hospitalisation ou de l'année qui suit leur congé de l'hôpital.²⁰ Bien que les corticostéroïdes administrés par voie intraveineuse restent le traitement de première intention standard pour la CUGA, environ 35 % des patients ne répondront pas à ce traitement durant les premières 72 heures.²¹ Chez ces patients, la stratégie de secours la plus courante est l'administration d'infliximab à une dose de 5 mg/kg. Il s'est avéré que cette approche permet une amélioration cliniquement significative de la CUGA dans 50 % des cas.²² Toutefois, cela signifie qu'une proportion importante de patients ne répondra pas à ce traitement de secours. L'un des mécanismes susceptibles de contribuer à la non-réponse aux anti-TNF est l'incidence de l'inflammation colique et systémique grave sur la pharmacocinétique de l'infliximab. Cette inflammation peut entraîner une augmentation des pertes fécales d'infliximab et une liaison plus rapide du médicament aux TNF circulants à des concentrations plus élevées.²³ Une nouvelle stratégie pour contrer ce problème consiste à administrer des doses plus élevées d'infliximab ou des doses supplémentaires avant l'intervalle habituel de deux semaines. Bien que des études observationnelles aient montré une supériorité de l'administration accélérée de l'infliximab sur l'administration standard,²⁴ aucune étude n'avait été consacrée à la comparaison des différentes modalités de traitement à base d'infliximab jusqu'à l'année dernière.

Dans le cadre de l'étude PREDICT-CU,²⁵ les patients atteints de CUGA qui ne répondaient pas aux corticostéroïdes dans un délai de 72 heures ont d'abord été répartis aléatoirement pour recevoir 5 mg/kg ou 10 mg/kg d'infliximab par voie intraveineuse. Les patients ayant reçu 5 mg/kg ont

ensuite été répartis aléatoirement pour recevoir un schéma accéléré d'infliximab (5 mg/kg aux semaines 1 et 3) ou une administration standard du médicament (5 mg/kg aux semaines 2 et 6). Les patients ayant reçu 10 mg/kg au début ont reçu une dose supplémentaire de 10 mg/kg à la semaine 1, puis de 5 mg/kg à la semaine 6. Des doses de secours d'infliximab ont été autorisées chez les patients ne répondant pas au traitement.

Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne le critère principal de réponse clinique au jour 7 après l'administration de la dose initiale de 5 mg/kg par rapport à la dose de 10 mg/kg d'infliximab (61 % p/r à 65 %, $p = 0,62$). De plus, aucune différence n'a été observée dans les taux de colectomie au jour 90 ou dans l'incidence des effets indésirables graves. Une tendance à l'amélioration des résultats a été notée pour la dose plus élevée d'infliximab de 10 mg/kg chez les patients qui présentaient un taux de protéine C réactive supérieur à 50 mg/l et/ou un taux d'albumine sérique inférieur à 25 g/l au début de l'étude. Aucune différence n'a été observée entre les schémas d'administration standard, accélérés et intensifs lors du suivi des participants jusqu'à 90 jours. Cette étude a conclu qu'il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les schémas posologiques.

Bien que les résultats de cette étude soient officiellement négatifs, ils ne ferment pas complètement la porte à la décision d'administrer des doses initiales plus élevées et/ou un traitement de secours plus précoce à des doses élevées chez les personnes admises pour une CUGA. Dans mon cabinet, je continuerai probablement à administrer des doses initiales plus élevées d'infliximab aux patients qui présentent des indicateurs cliniques d'inflammation importante et un mauvais pronostic. Ces indicateurs sont notamment de faibles taux d'albumine, des taux très élevés de protéine C réactive, une maladie très étendue observée à l'imagerie et à l'endoscopie, et des affections concomitantes qui augmenteraient le risque de décès ou de complications si une colectomie s'avérait nécessaire. Des études ultérieures évaluant le rôle de la surveillance pharmacocinétique assortie d'une prise de décision thérapeutique rapide pourraient fournir une orientation supplémentaire sur l'administration rationnelle des anti-TNF dans la CUGA,²⁶ tandis que d'autres études évaluant l'efficacité des inhibiteurs de Janus kinase administrés précocement dans la CUGA pourraient rendre obsolètes de nombreux détails du traitement de la CUGA à base d'anti-TNF.²⁷

La rémission histologique est associée à une augmentation de la fertilité chez les femmes atteintes de MII

Les MII touchent à peu près autant d'hommes que de femmes. Comme cette maladie est souvent diagnostiquée à l'adolescence et au début de l'âge adulte, elle touche les femmes à un moment où elle peut avoir des répercussions sur la fertilité et la fécondité. Il est bien établi que les taux de fécondité des femmes atteintes de MII sont inférieurs à ceux de femmes utilisées comme témoins non atteints de la maladie²⁸, et les facteurs susceptibles d'avoir des répercussions négatives sur la fertilité dans les MII peuvent être liés à la maladie elle-même (gravité de l'inflammation), à ses traitements (médicaments et facteurs chirurgicaux) ainsi qu'à des considérations sociocomportementales.

Chez les femmes atteintes de MII, il s'est avéré qu'une MII active au moment de la conception était fortement associée à une diminution de la fertilité.²⁹ Bien que la notion de « MII active » n'ait jamais été définie avec précision, les femmes atteintes d'une « MII active » peuvent comprendre celles qui présentent une inflammation grave continue ainsi que des symptômes constitutionnels et des effets systémiques perturbateurs, mais aussi celles qui présentent des taux d'inflammation moins importants et une stabilité systémique, et celles qui ne présentent aucun symptôme, mais une activité endoscopique ou histologique persistante. Aucune étude menée avant cette année n'a pu distinguer les effets de l'inflammation systémique des taux plus subtils d'une inflammation confinée à l'intestin. Les lignes directrices canadiennes actuelles recommandent aux femmes qui tentent de concevoir un enfant de viser à obtenir une rémission de leur MII afin de maximiser leurs chances de connaître une conception et une grossesse heureuses. Toutefois, elles n'ont jamais explicitement défini si cela signifiait que l'objectif thérapeutique devait être la rémission clinique, la rémission endoscopique ou la rémission histologique profonde.³⁰

Mårild et al.³¹ ont utilisé les données du registre national de toutes les femmes suédoises atteintes de MII. Ce registre contenait des données sur les évaluations histologiques réalisées pendant la MII. Les femmes dont les biopsies montraient une inflammation histologique ont été considérées comme ayant une inflammation continue pendant les 12 mois suivant la date

des biopsies. Toutes les autres périodes sans inflammation histologique ont été considérées comme des périodes de quiescence histologique. L'activité clinique de la maladie a été déterminée en fonction des données d'utilisation des soins de santé, notamment les hospitalisations, la prise de corticostéroïdes ou l'instauration d'un nouveau traitement immunomodulateur ou biologique. Cet ensemble de données a ensuite été relié au registre suédois des naissances pour calculer les taux de naissances vivantes pendant les périodes d'activité clinique et histologique, qui ont été décalées de neuf mois afin de tenir compte de la durée d'une grossesse. Les taux de fécondité ajustés ont été calculés en excluant de l'analyse les périodes d'utilisation de contraceptifs.

Dans une étude menée auprès de 15 600 femmes en âge de procréer, les taux de fécondité ont diminué de manière significative pendant les périodes d'inflammation par rapport aux périodes de rémission présumée (ratio de taux de fécondité ajusté [RTFa] de 0,90; IC à 95 % de 0,81 à 1,00). Une MII cliniquement active a également été associée à une diminution de la fertilité, en concordance avec d'autres études (RTFa de 0,76; IC à 95 % de 0,72 à 0,79). Il est important de noter que parmi les femmes dont la maladie était cliniquement quiescente, la fertilité était significativement réduite pendant les périodes d'activité histologique présumée (RTFa de 0,85; IC à 95 % de 0,73 à 0,98), ce qui suggère que la diminution de la fertilité n'est pas seulement due à une inflammation systémique ou grave (c'est-à-dire le niveau qui serait observé chez les patientes nécessitant une hospitalisation, des corticostéroïdes ou de nouvelles immunothérapies).

Cette étude présente des limitations importantes étant donné la nature de la source de données. Il manque des données sur l'activité clinique réelle. Il semble donc plus raisonnable de considérer l'activité histologique comme une approximation de l'activité clinique et endoscopique combinée à un niveau inférieur au seuil d'hospitalisation, de corticostéroïdes ou de changements majeurs dans le traitement. Dans mon cabinet, j'informe les patientes que même si elles se sentent bien, l'activité continue de la maladie peut diminuer leurs chances de réussir à concevoir un enfant. Je reconnais que de nombreuses femmes essayant de concevoir peuvent éprouver une certaine appréhension à l'idée de commencer ou d'optimiser des traitements médicamenteux. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir, j'adopte une approche plus agressive pour obtenir une rémission endoscopique, en particulier pour les femmes qui envisagent de recourir à des techniques de procréation assistée pour faciliter la conception.

Coordonnées

Laura E. Targownik, M.D.

Courriel : Laura.Targownik@sinaihealth.ca

Divulgence de renseignements financiers

L.T. : Financement à l'initiative du chercheur :

Janssen Canada; **Conseils consultatifs :** AbbVie Canada, Sandoz Canada, Takeda Canada, Merck Canada, Pfizer Canada, Janssen Canada, Fresenius Kabi Canada, Biocon Canada, BMS Canada et Lilly Canada; **Subventions :** Janssen Canada; **Soutien à l'infrastructure :** AbbVie Canada, Amgen Canada, Pfizer Canada, Takeda Canada et Sandoz Canada.

Références

- Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(12):1002-1014. doi:10.1016/s2468-1253(21)00312-5
- Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. 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(2):264-274. doi:10.1136/gutjnl-2022-328052
- Ben-Horin S, Novack L, Mao R, Guo J, Zhao Y, Sergienko R, et al. Efficacy of biologic drugs in short-duration versus long-duration inflammatory bowel disease: a systematic review and an individual-patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterology.* 2022;162(2):482-494. doi:10.1053/j.gastro.2021.10.037
- Targownik LE, Bernstein CN, Benchimol EI, Kaplan GG, Singh H, Tennakoon A, et al. Earlier anti-TNF initiation leads to long-term lower health care utilization in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(11):2607-2618.e2614. doi:10.1016/j.cgh.2022.02.021
- Noor NM, Lee JC, Bond S, Dowling F, Brezina B, Patel KV, et al. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(5):415-427. doi:10.1016/s2468-1253(24)00034-7
- Yanai H, Goren I, Godny L, Maharshak N, Ron Y, Avni Biron I, et al. Early indolent course of Crohn's disease in newly diagnosed patients is not rare and possibly predictable. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(8):1564-1572.e1565. doi:10.1016/j.cgh.2020.06.069
- Chanclani N, Lin S, Bewshea C, Hamilton B, Thomas A, Smith R, et al. Mechanisms and management of loss of response to anti-TNF therapy for patients with Crohn's disease: 3-year data from the prospective, multicentre PANTS cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(6):521-538. doi:10.1016/s2468-1253(24)00044-x
- Yang H, Huang Z, Li M, Zhang H, Fu L, Wang X, et al. Comparative effectiveness of ustekinumab vs. vedolizumab for anti-TNF-naïve or anti-TNF-exposed Crohn's disease: a multicenter cohort study. *eClinicalMedicine.* 2023;66. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102337
- Verstockt B, Salas A, Sands BE, Abraham C, Leibovitz H, Neurath MF, et al. IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(7):433-446. doi:10.1038/s41575-023-00768-1
- D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet.* 2022;399(10340):2015-2030. doi:10.1016/s0140-6736(22)00467-6
- Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, Caprioli F, D'Haens G, Ferrante M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2024;391(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa2314585
- Kalman TD, Everhov ÅH, Nordenvall C, Sachs MC, Halfvarson J, Ekblom A, et al. Decrease in primary but not in secondary abdominal surgery for Crohn's disease: nationwide cohort study, 1990-2014. *Br J Surg.* 2020;107(11):1529-1538. doi:10.1002/bjs.11659
- Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, Debruyjn J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology.* 2013;145(5):996-1006. doi:10.1053/j.gastro.2013.07.041
- Nardone OM, Calabrese G, Barberio B, Giglio MC, Castiglione F, Luglio G, et al. Rates of endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease based on anastomotic techniques: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(10):1877-1887. doi:10.1093/ibd/izad252
- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99(4):956-963. doi:10.1016/0016-5085(90)90613-6
- Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, Swoger JM, Schraut W. Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(9):1494-1502 e1491. doi:10.1016/j.cgh.2013.12.035
- Collins M, Sarter H, Gower-Rousseau C, Koriche D, Libier L, Nachury M, et al. Previous exposure to multiple anti-TNF is associated with decreased efficiency in preventing postoperative Crohn's disease recurrence. *J Crohn's Colitis.* 2016;11(3):281-288. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw151
- D'Haens G, Taxonera C, Lopez-Sanroman A, Nos P, Danese S, Armuzzi A, et al. Vedolizumab to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease (REPREVIO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2025;10(1):26-33. doi:10.1016/S2468-1253(24)00317-0

Les cinq publications les plus percutantes de 2024 et de cette année pour la pratique clinique

19. Tsai L, Nguyen NH, Ma C, Prokop LJ, Sandborn WJ, Singh S. Systematic review and meta-analysis: risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in population-based cohort studies. *Dig Dis Sci.* 2022;67(6):2451-2461. doi:10.1007/s10620-021-07200-1
20. Festa S, Scribano ML, Pugliese D, Bezzio C, Principi M, Ribaldone DG, et al. Long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis in the rescue therapy era: a multicentre cohort study. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(4):507-516. doi:10.1177/2050640620977405
21. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(1):103-110. doi:10.1016/j.cgh.2006.09.033
22. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut.* 2018;67(2):237-243. doi:10.1136/gutjnl-2016-313060
23. Battat R, Hemperly A, Truong S, Whitmire N, Boland BS, Dulai PS, et al. Baseline clearance of infliximab is associated with requirement for colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(3):511-518.e516. doi:10.1016/j.cgh.2020.03.072
24. Gibson DJ, Doherty J, McNally M, Campion J, Keegan D, Keogh A, et al. Comparison of medium to long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis patients receiving accelerated and standard infliximab induction. *Frontline Gastroenterol.* 2020;11(6):441-447. doi:10.1136/flgastro-2019-101335
25. Choy MC, Li Wai Suen CFD, Con D, Boyd K, Pena R, Burrell K, et al. Intensified versus standard dose infliximab induction therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis (PREDICT-UC): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(11):981-996. doi:10.1016/S2468-1253(24)00200-0
26. Gecse K, Van Oostrom J, Rietdijk S, Frigstad SO, Doherty G, Irving P, et al. DOP056 TDM-based dose-intensification of infliximab is not superior to standard dosing in patients with acute severe ulcerative colitis: results from the TITRATE study. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2025;19(Supplement_1):i194-i195. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae190.0095
27. Berinstein JA, Karl T, Patel A, Dolinger M, Barrett TA, Ahmed W, et al. Effectiveness of upadacitinib for patients with acute severe ulcerative colitis: a multicenter experience. *Am J Gastroenterol.* 2024. Published online March 27, 2024. doi:10.14309/ajg.0000000000002674
28. Ban L, Tata LJ, Humes DJ, Fiaschi L, Card T. Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel disease: a United Kingdom population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):855-866. doi:10.1111/apt.13354
29. Ali MF, He H, Friedel D. Inflammatory bowel disease and pregnancy: fertility, complications and treatment. *Ann Gastroenterol.* 2020;33(6):579-590. doi:10.20524/aog.2020.0536
30. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology.* 2016;150(3):734-757.e731. doi:10.1053/j.gastro.2015.12.003
31. Mårild K, Söderling J, Stephansson O, Axelrad J, Halfvarson J, Bröms G, et al. Histologic remission in inflammatory bowel disease and female fertility: a nationwide study. *Gastroenterology.* 2024;166(5):802-814.e818. doi:10.1053/j.gastro.2024.01.018