

MAXIME DELISLE

M.D., FRCPC



Le Dr Delisle a obtenu son diplôme de docteur en médecine et sa spécialisation en gastro-entérologie à l'Université de Sherbrooke. Une bourse de recherche postdoctorale lui a permis de poursuivre sa formation sur les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) à l'Université de Calgary. Le Dr Delisle est actuellement professeur adjoint à l'Université de Sherbrooke et gastro-entérologue au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Il détient un certificat en échographie gastro-intestinale octroyé par le groupe IBU (International Bowel Ultrasound Group).

Affiliations :

Professeur adjoint de médecine
Faculté de médecine et des sciences de la santé
Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec

MALADIE DE CROHN POSTOPÉRATOIRE : TECHNIQUES DE PRISE EN CHARGE ACTUELLES ET NOUVELLES

Introduction

Depuis l’approbation de l’infliximab en 1998, de nombreuses options thérapeutiques ont été proposées pour la maladie de Crohn (MC). Les traitements de la MC ont également évolué : la surveillance thérapeutique des médicaments et le traitement ciblé ont remplacé la maîtrise des symptômes. Malgré une diminution des taux d’interventions chirurgicales au Canada et ailleurs dans le monde, l’entérectomie est toujours nécessaire pour les patients atteints de MC réfractaire, fistulisante ou fibrosténosante.¹⁻⁴ Malheureusement, la récurrence postopératoire (RPO) est fréquente; la récurrence endoscopique touche 70 à 90 % des patients au bout de cinq ans.⁵ Toutefois, il est important de noter que des variations dans la récurrence ont été observées entre les études cliniques à répartition aléatoire (ECRA), les études menées dans des centres d’orientation et les études réalisées auprès de la population. Cet article donne un aperçu des stratégies de surveillance et des traitements actuels pour les patients atteints de la MC qui ont subi une entérectomie.

Stratégies de surveillance postopératoire

L’endoscopie est actuellement la pierre angulaire des soins de suivi postopératoires. Son utilité a été démontrée dans l’étude prospective déterminante menée par Rutgeerts et al.⁶ Dans le cadre de leur étude, les auteurs ont suivi l’évolution clinique et endoscopique naturelle de la MC après une résection iléale. L’étude a révélé la discordance

désormais établie entre les symptômes et l’activité endoscopique, car 20 % des patients présentaient des symptômes et 73 % une inflammation macroscopique. De plus, les auteurs ont expliqué la valeur pronostique de l’activité endoscopique. Depuis lors, l’endoscopie et l’utilisation du score de Rutgeerts (SR) (**Tableau 1**) sont recommandées 6 à 12 mois après l’entérectomie afin de déterminer la prise en charge optimale.⁵ Un score de Rutgeerts modifié a également été mis en place pour distinguer les patients présentant un score i2. (**Tableau 2**) Un score i2a indique des lésions confinées à l’anastomose; i2b indique plus de cinq ulcérations aphtoïdes dans l’iléon néoterminal, ou des zones isolées de lésions plus larges avec muqueuse intercalaire normale.

L’identification des patients qui présentent un risque élevé et nécessitent un traitement après l’intervention chirurgicale et avant l’endoscopie recommandée représente encore une difficulté pour les médecins.

Plusieurs études cliniques ont évalué l’association entre le profil clinique préopératoire de patients et leurs résultats endoscopiques postopératoires. Dans l’étude pivot prospective REMIND, une analyse bivariable a mis en évidence trois facteurs prédictifs d’un risque accru de récurrence endoscopique postopératoire ($SR \geq i2$) : le sexe masculin, le tabagisme actif au moment de la chirurgie et une entérectomie antérieure.⁷ Une analyse multivariée a été réalisée après ajustement pour le sexe, l’âge, le traitement anti-TNF préopératoire, le traitement par

Score de Rutgeerts	
i0	Aucune lésion
i1	Moins de 5 ulcérations aphtoïdes
i2	Plus de 5 ulcérations aphtoïdes au sein d’une muqueuse intercalaire normale, zones isolées de lésions plus larges; ou lésions confinées à l’anastomose.
i3	Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
i4	Iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose

Tableau 1. Score de Rutgeerts⁶

Score de Rutgeerts modifié	
i0	Aucune lésion
i1	Moins de 5 ulcérations aphtoïdes
i2a	Lésions confinées à l’anastomose
i2b	Plus de 5 ulcérations aphtoïdes; zones isolées de lésions plus larges avec muqueuse intercalaire normale
i3	Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
i4	Iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose

Tableau 2. Score de Rutgeerts modifié⁷

immunosuppresseurs postopératoire, le traitement par agent anti-TNF postopératoire, une entérectomie antérieure, le comportement pénétrant de la maladie, une maladie périanale et le tabagisme actif au moment de la chirurgie. Le sexe masculin (RC = 2,48 [IC à 95 % 1,40 à 4,46]), le tabagisme actif au moment de la chirurgie (RC = 2,65 [IC à 95 % 1,44 à 4,97]) et une résection intestinale antérieure (RC = 3,03 [IC à 95 % 1,36 à 7,12]) étaient associés à un risque plus élevé de récurrence endoscopique, tandis que le traitement par agent anti-TNF postopératoire était associé à un risque plus faible (RC = 0,50 [CI à 95 % 0,25 à 0,96]). Il n'y a pas eu d'interactions entre le sexe et les autres variables.⁷

Les lignes directrices actuelles de l'American Gastroenterological Association (AGA), de l'Organisation européenne de la maladie de Crohn et de la colite (ECCO) et de la British Society of Gastroenterology (BSG) indiquent des caractéristiques cliniques à haut risque comparables, mais non identiques, telles que le tabagisme actif, une chirurgie des intestins antérieure et une maladie pénétrante et périanale.⁸⁻¹⁰ L'identification susmentionnée n'est pas une solution idéale et le risque de surtraitement ou de sous-traitement est toujours présent. Cela a été démontré dans une récente étude rétrospective dans laquelle les profils à haut risque définis par cette association de caractéristiques n'étaient pas corrélés à une augmentation de RPO endoscopique (RPOe).¹¹

Les modalités diagnostiques non effractives gagnent en puissance dans la surveillance de la RPO. Elles permettent une évaluation précise, sûre et reproductible de l'activité inflammatoire. Elles fournissent des informations essentielles, puisque les facteurs préopératoires seuls ne sont pas toujours précis pour prédire la récurrence postopératoire et que les symptômes cliniques sont absents chez jusqu'à 46 % à 67 % des patients présentant une RPOe.¹²

La calprotectine fécale (CF) présente un intérêt particulier. Dans une méta-analyse, la CF a montré une sensibilité de 82 % et une spécificité de 61 % pour la détection de la RPOe, définie comme un score SR ≥ 2 .¹³ Les seuils de CF utilisés dans cette étude étaient variables. Bien que les seuils idéaux soient inconnus, la CF demeure un critère fiable, reproductible et sûr. Son utilité pour identifier une récurrence avant la réalisation d'une coloscopie entre 6 et 12 mois a été démontrée. Dans une étude prospective, un taux de CF < 65 $\mu\text{g/g}$ à 3 mois a été associée à une rémission endoscopique ultérieure entre 6 et 12 mois (RC 12,2 [IC à 95 % 1,32 à 113,2]).¹⁴ Dans une autre étude multicentrique, des

prélèvements de selles en série ont été réalisés pour l'analyse de la CF et une coloscopie a été effectuée à six mois.¹⁵ Une augmentation ≥ 10 % au cours des trois premiers mois a prédit une RPOe, avec une valeur prédictive positive de 79 %. Par conséquent, bien que des études supplémentaires soient nécessaires, les données sont à l'appui de l'utilisation de la CF, dont l'analyse devrait idéalement être effectuée à plusieurs reprises.

Un examen d'imagerie peut en outre avoir sa place dans la surveillance de la RPO, en particulier chez 1) les patients qui souhaitent éviter les procédures effractives, ou 2) les patients dont le site de résection est hors de portée d'une coloscopie standard.

La tomодensitométrie (TDM) et l'entérographie par résonance magnétique (RM) sont des solutions permettant de remplacer l'endoscopie. Dans une méta-analyse, l'entérographie par RM a démontré une sensibilité groupée de 97 % et une spécificité groupée de 84 % pour détecter les récurrences associées à un score SR ≥ 1 .¹⁶ Seules trois études menées auprès de 76 patients ont fait l'objet d'une analyse. Depuis lors, une étude prospective a démontré que les modifications inflammatoires postopératoires étaient parfois subtiles et que l'utilisation de paramètres isolés, tels que l'épaisseur de la paroi intestinale, semblait limitée.¹⁷ Pour surmonter ce problème, les systèmes de notation MaRIA (magnetic resonance index of activity), Clermont et par RM ont été mis en place pour la détection de l'activité de la maladie. Leur utilisation clinique reste limitée.

L'échographie gastro-intestinale (EGI) est une solution possible pour remplacer l'endoscopie. Auparavant limitée aux centres d'enseignement, l'utilisation de l'EGI se répand de plus en plus au Canada et partout dans le monde. Son potentiel pour l'évaluation de l'activité de la maladie de Crohn est également étayé par une documentation de plus en plus abondante.¹⁸ Son faible coût, sa précision, sa sécurité d'emploi et sa reproductibilité en font une option d'imagerie très intéressante. Dans la méta-analyse susmentionnée, l'EGI a démontré une sensibilité groupée de 89 % et une spécificité groupée de 86 %.

L'endoscopie par capsule vidéo permet également de détecter la RPO, surtout avant l'évaluation endoscopique recommandée. Dans une étude prospective récente, 86 % des patients présentaient des lésions inflammatoires dans les trois mois suivant l'intervention chirurgicale.¹⁹ Il convient de noter que la moitié des lésions étaient éloignées de l'anastomose. Malgré ses performances respectables, son accès demeure limité. La rétention de la capsule est une autre limitation évidente. Dans l'étude

susmentionnée, 6 des 48 patients ont été exclus en raison d'une rétention de la capsule de perméabilité.

Stratégies thérapeutiques postopératoires

À une époque où les soins proactifs deviennent la norme, le choix d'une approche plus agressive semble prometteur en ce qui concerne la RPO.

Dans l'étude multicentrique POCER, les patients ont été répartis entre une approche proactive, avec réalisation d'une coloscopie postopératoire après six mois et une approche plus réactive.²⁰ Au cours de cette étude, tous les patients ont reçu du métronidazole pendant trois mois, puis ont été classés en risque élevé ou risque faible. Les caractéristiques à haut risque étaient un tabagisme actif, une maladie pénétrante ou une entérectomie antérieure. Finalement, les patients exposés à un risque élevé ont reçu de l'azathioprine en prophylaxie. Les patients intolérants à la thiopurine ont reçu de l'adalimumab en prophylaxie. Les patients exposés à un faible risque n'étaient pas immunodéprimés. Les patients ont été répartis aléatoirement dans des groupes parallèles : coloscopie à six mois (traitement actif) ou aucune coloscopie (traitement standard). À 18 mois, 49 % des patients du groupe proactif et 67 % du groupe réactif ont présenté une RPOe, définie comme un score SR $\geq$ i2. Malgré les médicaments prophylactiques, les patients exposés à un risque élevé ont également présenté davantage de RPO. Dans une étude rétrospective récente, une stratégie descendante a été comparée à la stratégie progressive pour prévenir la RPO endoscopique. Les stratégies ont été choisies selon le jugement du médecin. Les patients traités selon la stratégie descendante ont reçu des traitements par agents anti-TNF et anti-IL12/23 au cours du premier mois postopératoire; les patients traités selon la stratégie progressive ont reçu des thiopurines, du 5-AAS ou n'ont reçu aucun médicament.²¹ À six mois, 66 % des patients de la cohorte traitée par la stratégie descendante et 47 % des patients de la cohorte traitée par la méthode progressive ont présenté une RPO.

Dans ce contexte, certaines questions restent de nouveau sans réponse. Le traitement d'une récurrence associée à un score SR i3 ou SR i4 est fondé sur un consensus en raison du résultat clinique médiocre. La pratique consistant à surveiller plutôt qu'à traiter une récurrence associée à un score SR i1 est également courante. Les avis divergent sur la prise en charge des lésions confinées à l'anastomose et des lésions sans présence d'une iléite (SR i2). Dans une revue systématique récente, des résultats cliniques et chirurgicaux similaires ont été observés dans les

deux cohortes.²² Une étude rétrospective récente a rapporté des résultats contraires, démontrant qu'une progression endoscopique grave était observée chez un plus grand nombre de patients ayant obtenu un score SR i2b.²³ Le risque de progression était similaire chez les patients présentant des scores SR i0, SR i1 et SR i2a, ce qui semble indiquer que les patients dont le score correspond à SR i2 n'évoluent pas de la même façon.

À ce jour, seules trois études cliniques ont été consacrées à la RPO. La première étude, menée en 2009, a comparé l'infliximab et le placebo pour la prévention de la RPOe, définie comme un score SR $\geq$ i2.²⁴ À un an, 9 % des patients sous infliximab présentaient une activité endoscopique par rapport à 85 % des patients sous placebo. En 2016, l'étude déterminante PREVENT, une vaste étude multicentrique évaluant le même médicament, est parvenue à une conclusion similaire quant à la RPOe (22 % p/r à 51 %).²⁵ Il convient de noter que la récurrence clinique, qui constituait le critère d'évaluation principal, n'était pas statistiquement différente. Récemment, l'étude REPREVIO a comparé le védolizumab et un placebo. Instauré quatre semaines après la chirurgie, le védolizumab à 300 mg, administré par voie IV aux semaines 0, 8, 16 et 24, était supérieur au placebo pour la prévention de la RPOe à six mois. Malgré ses résultats positifs, l'étude n'a pas encore été publiée. En l'absence d'ECRA, des études en situation réelle incluant des patients déjà traités par des agents biologiques ont confirmé la valeur de l'adalimumab et de l'ustékinumab pour la même indication.²⁶ D'autres traitements avancés pourraient également s'avérer efficaces. Des données probantes plaident également en faveur de l'utilisation de l'azathioprine.²⁷

En 1995, Rutgeerts et al ont démontré le rôle potentiel des antibiotiques dans la prévention de la RPO. Depuis lors, plusieurs études ont soutenu l'utilisation de métronidazole à faible dose pendant trois mois. Dans une étude rétrospective récente, 20 % des patients exposés aux antibiotiques présentaient une RPO à un an p/r à 54 % des patients sous placebo.²⁸ Il convient de noter que 23 % des patients ont présenté des effets indésirables liés aux antibiotiques. Malheureusement, les antibiotiques ne sont efficaces que pendant la durée du traitement; on ne sait pas si leurs effets se poursuivent après l'arrêt du traitement; on ne sait donc pas s'ils auront ou non une incidence à long terme sur les résultats. Pour cette raison, l'utilisation systématique d'antibiotiques dans le cadre de la RPO n'a pas été largement adoptée dans la pratique clinique.

Malgré la disponibilité de médicaments efficaces, la sélection des patients à traiter peut être

problématique, car le risque individuel n'est pas toujours parfaitement clair. Les traitements préventifs sont donc administrés au cas par cas.²⁹ Sans traitements préventifs, les traitements sont administrés en présence d'une RPO.

Résumé

La RPO est courante dans la MC. La prise en charge fondée sur des données probantes comprend une endoscopie entre 6 et 12 mois en vue de guider le traitement. Des traitements préventifs sont disponibles. Toutefois, leur utilisation doit être individualisée. Le rôle des modalités non effractives est susceptible de prendre davantage d'importance, surtout pour l'évaluation des patients présentant une récurrence précoce ou tardive de la maladie. Des études cliniques supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la prise en charge qui sera optimale pour le plus grand nombre de patients possible.

Correspondance :

D^r Maxime Delisle

Courriel : delm1709@usherbrooke.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Subventions

Abbvie, Advanz, Amgen, McKesson, Organon, Pfizer, Sandoz, Takeda

Honoraires de consultation

Abbvie, Bristol Myers Squibb, McKesson, Pendopharm, Takeda

Honoraires des conférences, présentations, bureaux de conférenciers, rédaction de manuscrits ou événements éducatifs

Abbvie, Amgen, Fresenius Kabi, Janssen, Pendopharm, Pfizer, Takeda

Références

- Garcia NM, Cohen NA, Rubin DT. Treat-to-target and sequencing therapies in Crohn's disease. *United European Gastroenterology Journal*. 2022 Dec;10(10):1121-8. doi: 10.1002/ueg2.12336.
- Turner D, Ricciotti A, Lewis A, D'amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J. STRIDE-III: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr 1;160(5):1570-83. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
- Ma C, Moran GW, Benchimol EI, Targownik LE, Heitman SJ, Hubbard JN, Seow CH, Novak KL, Ghosh S, Panaccione R, Kaplan GG. Surgical rates for Crohn's disease are decreasing: a population-based time trend analysis and validation study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2017 Dec;112(12):1840. doi: 10.1038/ajg.2017.394.
- Lowe SC, Sauk JS, Limketkai BN, Kwaan MR. Declining rates of surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2021 Jan;25:211-9. doi: 10.1007/s11605-020-04832-y.
- Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar;35(6):625-33. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x. Epub 2012 Feb 7. PMID: 22313322.
- Rutgeerts P, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990 Oct;99(4):956-63. doi: 10.1016/0016-5085(90)90613-6.
- Auzolle C, Nancey S, Tran-Minh ML, Buisson A, Pariente B, Stefanescu C, Fumery M, Marteau P, Treton X, Hammoudi N; REMIND Study Group Investigators; Jouven X, Seksik P, Allez M. Male gender, active smoking and previous intestinal resection are risk factors for post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease: results from a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Nov;48(9):924-932. doi: 10.1111/apt.14944. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30126030.
- Nguyen GC, Loftus EV Jr, Hirano I, et al.; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology*. 2017;152:271-275.
- Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. ECCO 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11:135-149.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68:s1-s106.
- Joustra V, Duijvestein M, Mookhoek A, Bemelman W, Buskens C, Koželj M, Novak G, Hindryckx P, Mostafavi N, D'Haens G. Natural history and risk stratification of recurrent Crohn's disease after ileocolonic resection: a multicenter retrospective cohort study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022 Jan;28(1):1-8. doi: 10.1093/ibd/ibab044.
- Ble A, Renzulli C, Cenci F, Grimaldi M, Barone M, Sedano R, Chang J, Nguyen TM, Hogan M, Zou G, MacDonald JK. The relationship between endoscopic and clinical recurrence in postoperative Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022 Mar;16(3):490-9. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab163.
- Yun Qiu, et al. Fecal Calprotectin for Evaluating Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Feb;21(2):315-22. doi: 10.1097/MIB.0000000000000262.
- Florian V, Gilles B, Meunier C, Charlotte C, Gay C, Anne-Laure C, Remi DL, Pauline D, Eddy C, Vahan K, Mialon A. Low Levels of Fecal Calprotectin 3 Months After Surgery Predict Subsequent Endoscopic Postoperative Remission in Crohn's Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2021 Dec 1;66(12):4429-35.
- Boube M, Laharie D, Nancey S, Hebuterne X, Fumery M, Pariente B, Robin X, Peyrin-Biroulet L, Minet-Quinard R, Pereira B, Bommelaer G. Variation of faecal calprotectin level within the first three months after bowel resection is predictive of endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. *Digestive and Liver Disease*. 2020 Jul 1;52(7):740-4. doi: 10.1016/j.dld.2020.03.020.
- Yung DE, Har-Noy O, Tham YS, Ben-Horin S, Eliakim R, Koulouzidis A, Kopylov U. Capsule endoscopy, magnetic resonance enterography, and small bowel ultrasound for evaluation of postoperative recurrence in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018 Jan 1;24(1):93-100. doi: 10.1093/ibd/izx027.
- Baillet P, Cadiot G, Goutte M, Goutorbe F, Brixi H, Hoeffel C, Allimant C, Reymond M, Obritin-Guilhen H, Magnin B, Bommelaer G. Faecal calprotectin and magnetic resonance imaging in detecting Crohn's disease endoscopic postoperative recurrence. *World Journal of Gastroenterology*. 2018 Feb 24;24(5):641. doi: 10.3748/wjg.v24.i5.641.
- Fraquelli M, Castiglione F, Calabrese E, Maconi G. Impact of intestinal ultrasound on the management of patients with inflammatory bowel disease: how to apply scientific evidence to clinical practice. *Digestive and Liver Disease*. 2020 Jan 1;52(1):9-18. doi: 10.1016/j.dld.2019.10.004.
- Shiga H, Abe I, Kusaka J, Shimoyama Y, Moroi R, Kuroha M, Kakuta Y, Kinouchi Y, Masamune A. Capsule endoscopy is useful for postoperative tight control management in patients with Crohn's disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2022 Jan 1:1-0. doi: 10.1007/s10620-021-06841-6.
- De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, Liew D, Prideaux L, Lawrence IC, Andrews JM, Bampton PA. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *The Lancet*. 2015 Apr 11;385(9976):1406-17. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61908-5.
- Buisson A, Blanco L, Manlay L, Reymond M, Dapoiny M, Rouquette O, Dubois A, Pereira B. Top-down versus step-up strategies to prevent postoperative recurrence in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2023 Feb;29(2):185-94. doi: 10.1093/ibd/izac065.
- Rivière P, Pekow J, Hammoudi N, Wils P, De Cruz P, Wang CP, Mañosa M, Ollech J, Allez M, Nachury M, Kamm MA. Comparison of the risk of Crohn's disease postoperative recurrence between modified Rutgeerts score i2a and i2b categories: An individual patient data meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023 Feb;17(2):269-76. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac137.
- Bachour SP, Shah RS, Lyu R, Rieder F, Qazi T, Lashner B, Achkar JP, Philpott J, Barnes EL, Axelrad J, Holubar SD. Mild neoterminal ileal post-operative recurrence of Crohn's disease conveys higher risk for severe endoscopic disease progression than isolated anastomotic lesions. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2022 May;55(9):1139-50. doi: 10.1111/apt.16804.
- Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, Harrison J, Plevy SE. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009 Feb 1;136(2):441-50. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.051.
- Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank MA, Chevrier M, Plevy S, Popp J, Cornillie FJ, Lukas M, Danese S. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology*. 2016 Jun 1;150(7):1568-78. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.072.
- Yanai H, Kagramanova A, Knyazev O, Sabino J, Haenen S, Mantzaris GJ, Mountaki K, Armuzzi A, Pugliese D, Furfaro F, Fiorino G. Endoscopic Postoperative Recurrence in Crohn's Disease After Curative Ileocecal Resection with Early Prophylaxis by Anti-TNF, Vedolizumab or Ustekinumab: A Real-World Multicentre European Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022 Dec;16(12):1882-92. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac100.
- Beelen EM, Nieboer D, Arkenbosch JH, Regueiro MD, Satsangi J, Ardizzone S, López-Sanromán A, Savarino E, Armuzzi A, van der Woude CJ, de Vries AC. Risk prediction and comparative efficacy of Anti-TNF vs thiopurines, for preventing postoperative recurrence in Crohn's disease: a pooled analysis of 6 trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Dec 1;20(12):2741-52. doi: 10.1016/j.cgh.2021.10.021.
- Glick LR, Sossenheimer PH, Ollech JE, Cohen RD, Hyman NH, Hurst RD, Rubin DT. Low-dose metronidazole is associated with a decreased rate of endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileal resection: a retrospective cohort study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019 Sep 19;13(9):1158-62. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz047.
- Dragoni G, Ding N, Gecse KB, Mansfield JC, Kopylov U, Beauberger L, Bossuyt P, Sebastian S, Milla M, Bagnoli S, Yassin NA. The prevention and management of Crohn's disease postoperative recurrence: results from the Y-ECCO/ClinCom 2019 Survey. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2020 Feb 8;32(8):1062-6. doi: 10.1097/MEG.0000000000001729.