

New therapeutic goals
in IBD: STRIDE II

Catherine Le Berre

CHU de Nantes, Hôtel-Dieu, Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, Service d'hépatogastro-entérologie et oncologie digestive, 1 place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1

Correspondance : C. Le Berre
catherine.leberre@chu-nantes.fr

Nouvelles recommandations dans les MICI : STRIDE II

▼ Résumé

Les objectifs thérapeutiques à atteindre dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ont grandement évolué sur la dernière décennie. En 2015, le consensus d'experts STRIDE définissait les objectifs thérapeutiques à atteindre chez les patients atteints de MICI, passant de la simple rémission clinique à la rémission clinique et endoscopique. Depuis lors, l'avènement rapide de nouvelles thérapies nous a permis de considérer des cibles thérapeutiques de plus en plus strictes, définies dans le consensus STRIDE-II publié fin 2020. Les recommandations STRIDE-II confirment la rémission clinique et la cicatrisation endoscopique comme étant des objectifs thérapeutiques impératifs à atteindre chez les patients atteints de maladie de Crohn (MC) et de rectocolite hémorragique (RCH), et incluent désormais la normalisation de la CRP et de la calprotectine fécale, ainsi que la restauration de la courbe de croissance chez l'enfant. Pour la première fois, la qualité de vie et le handicap fonctionnel apparaissent comme des cibles thérapeutiques formelles, dont l'absence d'amélioration peut à elle seule induire un changement de traitement. La rémission histologique dans la RCH et la cicatrisation transmurale dans la MC peuvent être utilisées pour apprécier un niveau supérieur de cicatrisation. Pour chacune de ces recommandations, la mise à jour du consensus STRIDE introduit aussi la notion de chronologie selon le délai d'action de chaque molécule disponible à l'heure actuelle. Ainsi, la réponse clinique doit être obtenue à court terme, la rémission clinique et la normalisation des biomarqueurs à moyen terme, et la cicatrisation endoscopique et la normalisation des PRO1 à plus long terme.

- **Mots clés** : cibles thérapeutiques, treat-to-target, biomarqueurs, cicatrisation muqueuse, patient-reported outcomes

▼ Abstract

Therapeutic goals in patients with inflammatory bowel disease (IBD) have greatly evolved in the last decade. In 2015, the STRIDE consensus defined these therapeutic targets, shifting from exclusively controlling symptoms to achieving both clinical and endoscopic remission. Since then, the rapid advent of new therapies allowed us to consider more and more stringent therapeutic goals that have been updated in the STRIDE-II consensus published by December 2020. The STRIDE-II recommendations have confirmed clinical remission and endoscopic healing as formal therapeutic targets to reach in patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), and have included normalization of CRP and fecal calprotectin, as well as restoration of growth in children. For the first time, quality of life and avoidance of disability became formal treatment targets, impacting on treatment decisions. Transmural healing in CD and histological healing in UC are not considered formal targets yet but can be assessed as measures of remission depth. Importantly, the STRIDE-II initiative placed all these treatment targets on an escalating algorithm along the timeline of specific treatments. Clinical

Pour citer cet article : Le Berre C. Nouvelles recommandations dans les MICI : STRIDE II. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 7-17. doi : 10.1684/hpg.2021.2230

response has to be achieved in the short term, while clinical remission and normalization of blood and fecal biomarkers are considered as intermediate targets, and endoscopic healing and normalization of PRO1 as long-term targets.

• **Key words:** therapeutic targets, treat-to-target, biomarkers, endoscopic healing, patient-reported outcomes

Abréviations

CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index Score
CRP	C-réactive protéine
FDA	Food and Drug Administration
HBI	Harvey Bradshaw Index
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IBD-DI	Inflammatory Bowel Disease Disability Index
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IOIBD	International Organization for the study of Inflammatory Bowel Disease
IRM	imagerie par résonance magnétique
MaRIA	Magnetic Resonance Index Of Activity
MC	maladie de Crohn
MICI	maladies inflammatoires chroniques intestinales
(w)PCDAI	(weight) Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PICMI	Pediatric Inflammatory Crohn's Magnetic resonance enterography Index
PRO	Patient-Reported Outcomes
PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
RCH	rectocolite hémorragique
SES-CD	Simple Endoscopic Score in Crohn's Disease
SIBDQ	Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
STRIDE	Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease
UCEIS	Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity

Introduction

Les objectifs thérapeutiques à atteindre dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ont grandement évolué sur la dernière décennie. Encore récemment, les stratégies thérapeutiques reposaient sur une approche pas-à-pas basée uniquement sur les symptômes cliniques. Mais deux paradigmes s'opposaient à cette approche : l'instauration d'un traitement efficace qui était retardée, et la conséquence de la dissociation inflammation-symptôme conduisant au risque de sous-traiter un nombre important de patients. Ainsi est apparu le concept de « *treat-to-target* » selon

lequel la prise en charge thérapeutique doit être adaptée au risque individuel, précoce chez les patients à risque de développer une maladie sévère, puis ajustée régulièrement sur la base de signes objectifs d'inflammation [1].

Les objectifs thérapeutiques à atteindre dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales ont grandement évolué sur la dernière décennie

En 2015, sous l'égide de l'IOIBD (International Organization for the study of Inflammatory Bowel Disease), le consensus d'experts STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) définissait les objectifs thérapeutiques à atteindre dans cette stratégie « *treat-to-target* » chez les patients atteints de MICI, passant de la simple rémission clinique à la rémission profonde, à la fois clinique et endoscopique [2]. Depuis lors, l'avènement rapide des nouvelles biothérapies et des petites molécules nous a permis d'atteindre ces objectifs de plus en plus rapidement et de considérer des cibles thérapeutiques de plus en plus strictes. En parallèle, le déploiement d'outils diagnostiques simples et fiables tels que l'échographie au lit du malade ou la mesure de la calprotectine fécale à domicile permet aussi d'apprécier plus facilement l'inflammation intestinale résiduelle chez nos patients. Néanmoins, tout cela induit une plus grande complexité dans les algorithmes de prise en charge des patients atteints de MICI : Quelles thérapies utiliser et selon quelle séquence ? Quand modifier ou arrêter le traitement ? Quand considérer la chirurgie ? Cette complexité amène inévitablement à définir de nouvelles cibles thérapeutiques.

En 2015, le consensus d'experts STRIDE définissait les objectifs thérapeutiques à atteindre chez les patients atteints de MICI, passant de la simple rémission clinique à la rémission profonde, à la fois clinique et endoscopique

Le concept de STRIDE-II

Le consensus STRIDE-II publié fin 2020 et présenté ici a pour but d'actualiser les précédentes recommandations STRIDE et de donner un aperçu des cibles thérapeutiques existantes et potentielles selon les données récemment publiées en les étendant à la population pédiatrique, tout en fixant leur chronologie selon le délai d'action de chaque traitement disponible à l'heure actuelle [3].

À l'instar de STRIDE-I, une revue systématique de la littérature a d'abord été réalisée, explorant les six axes suivants de façon indépendante pour la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) : marqueurs cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques, morphologiques, et les « *patient-reported outcomes* » (PRO) c'est-à-dire les plaintes rapportées par le patient. Au total, 435 manuscrits ont été inclus (297 dans la MC, 138 dans la RCH).

Le consensus STRIDE-II a pour but d'actualiser les cibles thérapeutiques existantes et potentielles tout en fixant leur chronologie selon le délai d'action de chaque traitement disponible à l'heure actuelle

En parallèle, une enquête était menée auprès des membres de l'IOIBD leur demandant d'énoncer les cibles thérapeutiques qu'ils considéraient comme les plus importantes indépendamment dans la MC (39 experts) et la RCH (36 experts). Cette liste d'items leur était ensuite renvoyée pour classement par ordre d'importance sur une échelle numérique allant de 1 (la plus importante) à 5 (la moins importante) (tableau 1). Il était également demandé aux participants d'estimer le délai requis pour atteindre ces cibles après le début d'un traitement spécifique, et ce en fonction de la molécule débutée (tableau 2). Enfin, il leur était demandé d'indiquer quel outil de mesure devrait être utilisé pour chaque cible potentielle et/ou de recommander le seuil numérique optimal fixé pour atteindre la cible.

Sur la base de ce qui précède, des propositions de recommandations étaient préparées par le comité de pilotage puis envoyées à l'ensemble des 89 membres de l'IOIBD avant de procéder au processus de vote (70 participants). Selon la même méthodologie que celle utilisée dans STRIDE-I, un accord était conclu si au moins 75 % des participants avaient noté la proposition entre 7

et 10 sur une échelle numérique allant de 1 (pas du tout d'accord) à 10 (tout à fait d'accord). Les propositions pour lesquelles un accord n'était pas obtenu après un premier tour de vote étaient révisées après discussion puis votées une seconde fois. Si aucun accord n'était obtenu après deux tours de vote, la proposition était exclue.

Ce processus a finalement abouti à l'obtention de 13 recommandations définissant les cibles thérapeutiques à atteindre chez les patients atteints de MC et de RCH, et ce à plus ou moins long terme après l'initiation d'un traitement (tableau 3).

Le processus a finalement abouti à l'obtention de 13 recommandations définissant les cibles thérapeutiques à atteindre chez les patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique, et ce à plus ou moins long terme après l'initiation d'un traitement

Maladie de Crohn

Objectifs cliniques

Chez les patients atteints de MC, les symptômes cliniques sont peu corrélés à l'inflammation muqueuse, particulièrement en cas d'atteinte de l'intestin grêle. Environ la moitié des patients en rémission clinique ont une inflammation endoscopique et/ou biologique (C-réactive protéine CRP) persistante ; à l'inverse, d'autres patients chez qui la cicatrisation muqueuse est obtenue ont des symptômes persistants [4]. Néanmoins, la résolution des symptômes est sans surprise l'objectif thérapeutique le plus important aux yeux du patient. Par conséquent, la réponse clinique puis la rémission clinique ont été retenues par la grande majorité des experts comme cibles thérapeutiques à atteindre à court et moyen termes, respectivement.

TABLEAU 1 • Classement de l'importance des cibles thérapeutiques initialement énoncées par les membres de l'IOIBD (1 : la plus importante ; 5 : la moins importante), d'après [3].

Maladie de Crohn (n = 39 experts)		Rectocolite hémorragique (n = 36 experts)	
Cibles thérapeutiques (par ordre d'importance)	Score moyen	Cibles thérapeutiques (par ordre d'importance)	Score moyen
Rémission clinique	1,8	Rémission clinique	2,3
Réponse endoscopique	2,1	Réponse clinique	2,4
Réponse clinique	2,2	Réponse endoscopique	2,4
Normalisation de la CRP/VS	2,2	Normalisation de la CRP/VS	2,7
Normalisation de la calprotectine fécale	2,6	Normalisation de la calprotectine fécale	2,7
Cicatrisation transmurale	3,1	Cicatrisation histologique	2,7
Cicatrisation histologique	3,4	Cicatrisation transmurale	4,2

CRP, C-réactive protéine ; VS, vitesse de sédimentation.

TABLEAU 2 • Délai requis estimé (nombre moyen de semaines) pour atteindre les cibles thérapeutiques en fonction du traitement débuté selon les données de la revue systématique de la littérature et l'avis des experts IOIBD, d'après [3].

	Réponse clinique	Rémission clinique	Normalisation de la CRP/VS	Diminution de la calprotectine fécale ¹	Cicatrisation endoscopique
Maladie de Crohn (n = 39 experts)					
Corticoïdes oraux/NEE	2	4	5	8	13
Budésonide	3	6	8	10	15
Thiopurines	11	15	15	17	24
Méthotrexate	9	14	14	15	24
Anti-TNF	2-4	4-6	9	11	17
Védolizumab	11	17	15	17	24
Ustékinumab	7	13	11	14	19
Rectocolite hémorragique (n = 36 experts)					
5-ASA oraux	4	8	8	10	13
Corticoïdes oraux	2	2	5	8	11
Corticoïdes topiques ²	3	8	8	9	13
Thiopurines	11	15	15	15	20
Adalimumab	6	11	10	12	14
Infliximab	5	10	9	11	13
Védolizumab	9	14	14	15	18
Tofacitinib	6	11	9	11	14

¹En-dessous d'un seuil cible défini dans le texte ; ²Béclométhasone dipropionate ou budésonide MMX.

CRP, C-réactive protéine ; NEE, nutrition entérale exclusive ; TNF, *Tumor Necrosis Factor* ; VS, vitesse de sédimentation ; 5-ASA, 5-aminosalicylés.

Tout comme dans STRIDE-I, les scores cliniques tels que le Crohn's Disease Activity Index (CDAI) et l'index d'Harvey Bradshaw (HBI), très utilisés jusqu'alors, ont été abandonnés au profit des PRO2, uniquement liés aux symptômes et donc plus simples à utiliser en pratique quotidienne. En effet, les scores précités sont pollués par l'examen clinique et/ou les données biologiques, et ne répondaient donc pas aux recommandations en vigueur de la Food and Drug Administration (FDA) concernant le développement des PRO qui spécifient que les questionnaires doivent pouvoir être remplis directement par le patient lui-même. En 2015, l'entreprise Robarts a développé des PRO2 pour la MC, dérivés du CDAI, et a retenu les items « douleurs abdominales » et « fréquence des selles » comme étant ceux qu'il fallait inclure dans les essais cliniques en cours et à venir [5]. Plusieurs seuils ont été proposés pour définir une réponse et une rémission clinique. Actuellement, la combinaison des douleurs abdominales ≤ 1 et d'une fréquence des selles ≤ 3 définit une rémission clinique chez les patients atteints de MC. Dans STRIDE-II, la majorité des experts a considéré une diminution d'au moins 50 % des PRO2 pour définir la réponse clinique. Chez l'enfant, les experts ont retenu l'utilisation de l'index [weight] Pediatric Crohn's Disease Activity ([w]PCDAI), la rémission clinique étant définie par un score PCDAI < 10 points ou < 7,5 en excluant l'item

« taille » ou un score wPCDAI < 12,5 points, et la réponse clinique par une diminution du PCDAI d'au moins 12,5 points ou du wPCDAI d'au moins 17,5 points.

/// Les scores cliniques tels que CDAI et l'index d'Harvey Bradshaw ont été abandonnés au profit des PRO2, uniquement liés aux symptômes et donc plus simples à utiliser en pratique quotidienne ///

Biomarqueurs

Les objectifs de réponse et de rémission clinique ne peuvent toutefois se suffire à eux-mêmes étant donné cette discordance symptômes/inflammation. L'étude CALM a démontré qu'un algorithme thérapeutique basé exclusivement sur les symptômes conduisait à un taux de rémission endoscopique significativement moindre qu'un algorithme basé à la fois sur les symptômes et sur les marqueurs biologiques sériques (CRP) et fécaux (calprotectine) [6].

La calprotectine fécale est plus sensible (88 % vs. 49 %) bien que moins spécifique (73 % vs. 92 %) que la CRP pour détecter une inflammation intestinale résiduelle dans les MICI [7]. Depuis la publication de l'étude CALM,

TABEAU 3 • Recommandations STRIDE-II concernant les cibles thérapeutiques à atteindre chez les patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique selon le consensus d'experts de l'IOIBD, d'après [3].

Recommandations	Résultats des votes d'experts (n = 70)	
	Force de la recommandation ³	% de votes entre 7-10
<i>Marqueurs cliniques</i>		
1) La réponse clinique est une cible thérapeutique à court terme. Il faut considérer de changer de traitement si cette cible n'est pas atteinte ¹ .	9,0	94 %
2) La réponse clinique est définie ainsi : a) <u>MC</u> : diminution ≥ 50 % des PRO2 (douleurs abdominales et fréquence des selles) ; chez l'enfant diminution du PCDAI $\geq 12,5$ points et du wPCDAI $\geq 17,5$ points b) <u>RCH</u> : diminution ≥ 50 % des PRO2 (rectorragies et fréquence des selles) ; chez l'enfant diminution du PUCAI ≥ 20 points	8,3	84 %
3) La rémission clinique est une cible thérapeutique à moyen terme. Il faut considérer de changer de traitement si cette cible n'est pas atteinte. ¹	8,7	94 %
4) La rémission clinique est définie ainsi : a) <u>MC</u> : PRO2 (douleurs abdominales ≤ 1 et fréquence des selles ≤ 3) ou HBI < 5 ; chez l'enfant PCDAI < 10 points ou $< 7,5$ en excluant l'item taille ou du wPCDAI $< 12,5$ points b) <u>RCH</u> : PRO2 (rectorragies = 0 et fréquence des selles = 0) ou score partiel de Mayo < 3 sans sous-score > 1 ; chez l'enfant PUCAI < 10 points	8,5	81 %
5) La réponse et la rémission clinique ne sont pas des cibles thérapeutiques à long terme.	8,3	80 %
6) Chez l'enfant, la restauration d'une croissance normale est une cible thérapeutique à long terme. Il faut considérer de changer de traitement si cette cible n'est pas atteinte.	9,3	98 %
<i>Biomarqueurs</i>		
7) La normalisation de la CRP et de la calprotectine fécale (entre 100-250 $\mu\text{g/g}$) ² est une cible thérapeutique à moyen terme (MC et RCH). Il faut considérer de changer de traitement si cette cible n'est pas atteinte ¹ .	8,2	80 %
<i>Marqueurs endoscopiques et évaluation transmurale</i>		
8) La cicatrisation endoscopique est une cible thérapeutique à long terme. Il faut considérer de changer de traitement si cette cible n'est pas atteinte. ¹	8,7	87 %
9) La cicatrisation endoscopique doit être évaluée par rectosigmoïdoscopie ou coloscopie. Quand cela n'est pas faisable, la vidéocapsule endoscopique du grêle et l'entéroscopie sont des alternatives dans la MC.	8,3	86 %
10) La cicatrisation endoscopique est définie ainsi : a) <u>MC</u> : SES-CD < 3 points ou absence d'ulcération b) <u>RCH</u> : Score endoscopique de Mayo = 0 ou UCEIS ≤ 1 point	8,5	85 %
11) La cicatrisation histologique n'est une cible thérapeutique ni dans la MC ni dans la RCH. Néanmoins, dans la RCH, elle peut être utilisée comme une cible complémentaire à la rémission endoscopique pour apprécier un niveau supérieur de cicatrisation.	7,7	80 %
12) La cicatrisation transmurale (évaluée par échographie, TDM ou IRM) n'est une cible thérapeutique ni dans la MC ni dans la RCH. Néanmoins, dans la MC, elle peut être utilisée comme une cible complémentaire à la rémission endoscopique pour apprécier un niveau supérieur de cicatrisation.	7,5	77 %
<i>Qualité de vie et handicap</i>		
13) La normalisation de la qualité de vie et l'absence de handicap fonctionnel sont des cibles thérapeutiques à long terme. Il faut considérer de changer de traitement si cette cible n'est pas atteinte.	7,7	75 %

¹Le délai requis pour atteindre la cible dépend du traitement débuté et de son mécanisme d'action (*tableau 2*).

²La valeur seuil de la calprotectine fécale dépend de l'objectif désiré. Un seuil $< 100 \mu\text{g/g}$ a été proposé pour définir une cicatrisation profonde à la fois endoscopique et transmurale/histologique. Un seuil $< 250 \mu\text{g/g}$ reflète des objectifs moins stricts de cicatrisation endoscopique (par ex. score endoscopique de Mayo 0-1 dans la RCH).

³Calculée comme le score moyen de tous les votants (sur une échelle de 1 « pas du tout d'accord » à 10 « tout à fait d'accord »).

CRP, C-réactive protéine ; HBI, Harvey Bradshaw Index ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; MC, maladie de Crohn ; RCH, rectocolite hémorragique ; (w)PCDAI : (weight) Pediatric Crohn's Disease Activity Index ; PRO, Patient-Reported Outcomes ; PUCAI, Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index ; SES-CD, Simple Endoscopic Score In Crohn's Disease ; TDM, tomodensitométrie ; UCEIS, Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity.

les données démontrant l'association entre une réduction de la calprotectine fécale et un moindre taux de complications à long terme s'accumulent, justifiant l'utilisation de ce biomarqueur comme une cible thérapeutique à moyen terme. Sur la base des données de la revue systématique de la littérature, les experts de STRIDE-II ont retenu le seuil de 150 µg/g de calprotectine fécale pour distinguer la cicatrisation muqueuse endoscopique dans la MC. Néanmoins, les études disponibles à l'heure actuelle analysant la calprotectine fécale comme marqueur de l'activité endoscopique dans la MC ont toutes utilisé des valeurs seuils extrêmement variées, et la fourchette oscillant entre 100 et 250 µg/g devrait être considérée comme une zone grise. En revanche il semble qu'une diminution de la valeur de calprotectine fécale d'au moins 50 % à la semaine 12 après initiation d'un traitement soit associée à une meilleure évolution à la fois clinique et endoscopique [3].

/// Les experts de STRIDE-II ont retenu le seuil de 150 µg/g de calprotectine fécale pour distinguer la cicatrisation muqueuse endoscopique dans la maladie de Crohn ///

À l'inverse, la CRP étant moins sensible mais plus spécifique que la calprotectine fécale, sa régression en deçà de la limite supérieure de la normale est un minimum requis à court/moyen terme, bien qu'insuffisante pour distinguer les patients en rémission endoscopique. Dans une analyse post-hoc de l'essai ACCENT I qui avait validé l'infliximab en traitement d'entretien chez les patients atteints de MC, une diminution de la CRP d'au moins 60 % à la semaine 14 prédisait une réponse durable au traitement anti-TNF avec une aire sous la courbe de 0,75 [8].

Cicatrisation endoscopique

Il est désormais bien établi que l'obtention d'une cicatrisation muqueuse endoscopique est associée à un meilleur pronostic et un moindre dommage intestinal dans la MC. Dans une analyse des données de suivi de l'étude CALM, l'induction rapide d'une rémission endoscopique chez les patients atteints d'une MC modérée à sévère diminuait de 81 % le risque de développer des complications liées à la maladie et le risque d'hospitalisation et de chirurgie à trois ans, et ce quel que soit le bras de prise en charge (contrôle serré ou algorithme exclusivement basé sur les symptômes) [9].

C'est la raison pour laquelle l'obtention d'une rémission endoscopique était d'ores et déjà la cible thérapeutique première dans les recommandations STRIDE-I. Dans STRIDE-II, la rémission endoscopique est considérée comme un objectif à long terme, tandis que l'obtention d'une réponse endoscopique pourrait suffire à moyen terme. À l'heure actuelle, il n'y a pas de définition consensuelle concernant ces deux paramètres. Sur les

données de la revue systématique de la littérature, les experts ont retenu une diminution d'au moins 50 % du Simple Endoscopic Score in Crohn's disease (SES-CD) ou du Crohn's Disease Endoscopic Index Score (CDEIS) pour définir la réponse endoscopique, et un score SES-CD < 3 points avec absence d'ulcération (y compris les ulcérations aphthoïdes) pour définir la rémission endoscopique. La vidéocapsule endoscopique du grêle et l'entéroscopie sont des alternatives à la coloscopie pour évaluer la cicatrisation endoscopique dans la MC de l'intestin grêle, sans que les scores à utiliser dans ces situations n'aient été clairement définis.

/// Les experts ont retenu une diminution d'au moins 50 % du Simple Endoscopic Score in Crohn's Disease (SES-CD) ou du Crohn's Disease Endoscopic Index Score (CDEIS) pour définir la réponse endoscopique, et un score SES-CD < 3 points avec absence d'ulcération (y compris les ulcérations aphthoïdes) pour définir la rémission endoscopique ///

Cicatrisation transmurale

La lourdeur liée à la réalisation d'une coloscopie totale limite son utilisation répétée dans le contrôle serré de la maladie, et les lésions du grêle proximal ne sont pas accessibles avec les techniques d'endoscopie conventionnelle. De plus, l'inadéquation entre cicatrisation muqueuse et cicatrisation transmurale n'est pas rare, concernant jusqu'à un tiers des 151 enfants atteints de MC inclus dans l'étude ImageKids, 6 % des enfants ayant obtenu une cicatrisation muqueuse avec une inflammation transmurale résiduelle, et 25 % des enfants ayant à l'inverse obtenu une cicatrisation transmurale avec une inflammation muqueuse résiduelle [10].

La cicatrisation endoscopique et la cicatrisation transmurale sont donc deux paramètres très complémentaires. Aussi, l'imagerie en coupes est de plus en plus utilisée en complément des explorations endoscopiques pour évaluer la réponse au traitement, que ce soit le scanner mais surtout l'entéro-IRM du fait de son caractère non irradiant. Un score de MaRIA (Magnetic Resonance Index of Activity) inférieur à 7 points, un index de Clermont inférieur à 8,4 et un index London inférieur à 4,1 ont été suggérés pour définir la cicatrisation transmurale en IRM chez l'adulte ; chez l'enfant, l'index PICMI (Pediatric Inflammatory Crohn's Magnetic resonance enterography Index) récemment développé permet de quantifier l'inflammation sur la totalité du grêle et du côlon. Cependant, ces scores sont encore difficiles d'utilisation en pratique clinique, et l'utilisation de l'IRM est également limitée pour des raisons d'accessibilité.

Le recours à l'échographie a révolutionné notre capacité à évaluer l'inflammation transmurale chez les patients atteints de MC. Elle permet une analyse répétée et sans

risque de l'intégralité du tractus gastro-intestinal, et ce au lit du malade, permettant au gastroentérologue d'ajuster le traitement en temps réel. Une sous-étude de l'essai STARDUST, qui comparait une stratégie basée exclusivement sur les symptômes à une stratégie « *treat-to-target* » basée sur l'endoscopie chez des patients atteints de MC traités par ustékinumab, a évalué pour la première fois de façon prospective et multicentrique l'intérêt de l'échographie pour évaluer la réponse au traitement. À la semaine 16, les taux de réponse et de rémission transmurale échographique étaient de 34 % et 11 %, respectivement. L'épaisseur pariétale et le signal Doppler commençaient à se normaliser à partir de la semaine 8, l'infiltration de la graisse mésentérique et la stratification pariétale à partir de la semaine 16. Cependant, dès la semaine 4, l'épaisseur pariétale diminuait de façon significative, particulièrement dans l'iléon [11].

Néanmoins, étant donné la capacité limitée des traitements actuels à induire une cicatrisation transmurale, et l'absence de données sur le bénéfice à long terme de cette stratégie, les experts de STRIDE-II se sont accordés pour retenir la cicatrisation transmurale dans la MC comme une cible complémentaire à la rémission endoscopique afin d'apprécier un niveau supérieur de cicatrisation, et non comme une cible thérapeutique en elle-même.

Les experts de STRIDE-II se sont accordés pour retenir la cicatrisation transmurale dans la maladie de Crohn comme une cible complémentaire à la rémission endoscopique afin d'apprécier un niveau supérieur de cicatrisation, et non comme une cible thérapeutique en elle-même

Cicatrisation histologique

Sur la base de l'hypothèse selon laquelle plus la rémission est profonde, plus l'évolution est favorable, la cicatrisation histologique a été de plus en plus étudiée ces dernières années. Cependant, le consensus STRIDE-II n'a pas retenu ce paramètre comme cible thérapeutique à atteindre chez les patients atteints de MC, notamment par manque de score histologique validé, fiable et facile d'utilisation, mais aussi en l'absence de données suffisantes dans la littérature pour justifier une intensification thérapeutique sur la seule base de l'histologie, d'autant que l'ensemble des traitements disponibles à l'heure actuelle ont une efficacité très limitée pour induire une cicatrisation histologique dans la MC.

Rectocolite hémorragique

Objectifs cliniques

La discordance symptômes/inflammation est moindre chez les patients atteints de RCH que chez ceux atteints de MC, raison pour laquelle la réponse et la rémission

clinique étaient les deux objectifs thérapeutiques à court/moyen terme considérés comme les plus importants par les experts. L'obtention d'une rémission clinique entre S10 et S14 est un facteur prédictif indépendant de survie sans rechute et sans colectomie à 5 ans avec un odds ratio à 3,75 [12].

Le score partiel de Mayo est le score clinique le plus utilisé dans les essais cliniques chez l'adulte et inclut les trois items suivants, chacun étant noté de 0 à 3 : fréquence des selles, présence de sang dans les selles, et appréciation globale de la gravité de la maladie par le médecin. Cependant, la rémission clinique est définie par un score ≤ 1 , autorisant la persistance de traces de rectorragies, qui est pourtant le critère le plus sensible pour refléter la cicatrisation muqueuse endoscopique [13]. De plus, de la même façon que le CDAI et l'HBI dans la MC sont pollués par des données clinico-biologiques, le score partiel de Mayo est pollué par l'appréciation du médecin et ne répond donc pas aux recommandations de la FDA concernant le développement des PRO. Aussi, tout comme dans la MC, le score partiel de Mayo a été abandonné au profit des PRO2 incluant tout simplement les items « fréquence des selles » et « rectorragies », que le patient peut aisément quantifier par lui-même. La réponse clinique est définie par une diminution d'au moins 50 % des PRO2 tandis que la rémission clinique est définie par l'absence complète de rectorragies et la normalisation du transit.

Le score partiel de Mayo a été abandonné au profit des PRO2 incluant tout simplement les items « fréquence des selles » et « rectorragies »

Chez l'enfant, l'utilisation des PRO2 peut être limitée selon l'âge du fait de leur caractère subjectif. Le score PUCAI (Pediatric UC Activity Index) est le score clinique le plus utilisé en population pédiatrique et comprend les six items suivants : « douleurs abdominales », « saignement rectal », « consistance des selles », « nombre de selles par 24 heures », « selles nocturnes » et « niveau d'activité ». Un score PUCAI inférieur à 10 points définit la rémission clinique, tandis que la réponse clinique est définie par une diminution d'au moins 20 points du PUCAI.

Biomarqueurs

Tout comme dans la MC, la facilité d'utilisation et le coût relativement faible des biomarqueurs non invasifs tels que la CRP et la calprotectine fécale en font des objectifs à moyen terme de choix pour le suivi rapproché des patients atteints de RCH. Néanmoins, il faut noter que la CRP est moins performante chez les patients atteints de RCH que chez ceux atteints de MC, avec une sensibilité aux alentours de 50 % et une spécificité de 85 % [14], et est surtout nettement moins corrélée à l'activité endoscopique que la calprotectine fécale ($r = 0,503$ vs. $0,834$) [15].

En revanche, les valeurs seuils de calprotectine fécale ne sont pas plus claires dans la RCH que dans la MC, avec une extrême variabilité selon les études. Sur la base des données de la revue systématique de la littérature, les experts de STRIDE-II ont retenu le seuil de 125 µg/g de calprotectine fécale pour distinguer la cicatrisation muqueuse endoscopique dans la RCH, bien que des taux légèrement supérieurs mais restant inférieurs à 250 µg/g puissent déjà prédire une amélioration endoscopique et une réponse clinique soutenue à long terme [16].

Les experts de STRIDE-II ont retenu le seuil de 125 µg/g de calprotectine fécale pour distinguer la cicatrisation muqueuse endoscopique dans la rectocolite hémorragique

Cicatrisation endoscopique

Sans surprise, à l'instar des recommandations STRIDE-I, l'obtention d'une rémission endoscopique est la cible thérapeutique par excellence à viser à long terme chez les patients atteints de RCH, d'autant que la réalisation d'une rectosigmoïdoscopie est souvent suffisante au vu d'une concordance quasiment parfaite entre rectosigmoïdoscopie et coloscopie quand la rémission endoscopique est définie par un score endoscopique de Mayo à 0 [17].

Le score endoscopique de Mayo et l'UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) sont les deux scores les plus utilisés chez les patients atteints de RCH. Dans STRIDE-I, un score de Mayo 1 définissait la rémission endoscopique, bien qu'un score de Mayo à 0 devait être considéré comme la cible optimale. Sur la base des dernières données de la littérature démontrant un taux de rechute supérieur chez les patients ayant un score endoscopique de Mayo à 1 vs. 0 [18], mais aussi une concordance inter-observateur nettement inférieure avec le Mayo 1 (57 % vs. 89 %) [19], les experts de STRIDE-II ont défini la cicatrisation endoscopique par un score endoscopique de Mayo à 0 ou un score UCEIS ≤ 1 point.

Les experts de STRIDE-II ont défini la cicatrisation endoscopique par un score endoscopique de Mayo à 0 ou un score UCEIS ≤ 1 point

Cicatrisation histologique

La plupart des scores histologiques développés jusqu'alors dans les MICI étaient consacrés aux patients atteints de RCH, évaluant principalement le degré d'infiltration aiguë et/ou chronique de la muqueuse par des cellules inflammatoires, la présence d'une distorsion architecturale et l'intégrité de l'épithélium. Trois scores ont été particulièrement étudiés, bien qu'incomplètement vali-

dés : l'index de Nancy, le Robarts Histopathology Index et le score de Geboes. Une récente méta-analyse a démontré que la persistance d'une inflammation histologique dans la RCH est associée à un risque plus élevé de rechutes avec un odds ratio à 2,4, et ce de façon similaire chez les patients ayant un score endoscopique de Mayo de 0 ou 1 et ceux ayant une cicatrisation endoscopique stricte avec un Mayo 0 [20]. L'obtention d'une cicatrisation histologique réduirait aussi le risque de dysplasie et de cancer colorectal chez les patients atteints de RCH [21].

Cependant, la cicatrisation histologique est difficile à obtenir, et doit être mise en balance avec le coût et les risques liés à l'utilisation des traitements disponibles à l'heure actuelle. De plus, la calprotectine fécale pourrait permettre d'identifier de manière non invasive les patients en rémission histologique, bien que la valeur seuil à utiliser reste à définir [22]. Aussi, la cicatrisation histologique est encore d'une utilité limitée en pratique courante, et les experts de STRIDE-II ont défini la cicatrisation histologique dans la RCH comme une cible complémentaire à la rémission endoscopique afin d'apprécier un niveau supérieur de cicatrisation, et non comme une cible thérapeutique en elle-même.

Les experts de STRIDE-II ont défini la cicatrisation histologique dans la rectocolite hémorragique comme une cible complémentaire à la rémission endoscopique afin d'apprécier un niveau supérieur de cicatrisation, et non comme une cible thérapeutique en elle-même

Cicatrisation morphologique

Bien que ne s'agissant pas d'une maladie transmurale, l'échographie est également un outil de choix pour évaluer l'activité de la maladie chez les patients atteints de RCH. Les critères échographiques Humanitas basés sur l'épaisseur pariétale et la vascularisation Doppler de la paroi colique permettent de détecter une inflammation muqueuse avec une sensibilité de 71 % et une spécificité de 100 %, avec une très bonne concordance inter-observateur [23]. L'étude TRUST&UC a récemment démontré que l'échographie permet de détecter une réponse thérapeutique précoce dès deux semaines chez les patients atteints de RCH, simplement sur la base de la diminution de l'épaisseur pariétale [24]. Cependant, le consensus STRIDE-II n'a pas retenu ce paramètre comme cible thérapeutique à atteindre chez les patients atteints de RCH.

Impact sur la vie du patient : les PRO1

Par les symptômes intestinaux et extra-intestinaux qu'elles provoquent, les MICI peuvent entraîner une grande fatigue et affectent fréquemment les dimensions

psychologique, familiale et socio-professionnelle de la vie des patients. Les complications de la maladie peuvent également induire des symptômes invalidants même en l'absence de toute inflammation active. Le risque de chirurgie s'accompagne aussi de complications post-opératoires parfois très handicapantes, et la peur d'une stomie constitue une des préoccupations majeures des patients atteints d'une MICI, avec un impact psychologique important.

Les traitements indiqués dans les MICI ne sont pas dénués d'effets secondaires qui peuvent aussi impacter le quotidien des patients. Même en l'absence d'effets indésirables, les contraintes liées aux traitements sont parfois mal vécues, notamment la nécessité de vaccinations dont l'observance est souvent médiocre et principalement liée à la peur des effets secondaires ou aux inquiétudes sur l'innocuité des vaccins. La nécessité d'une surveillance rapprochée par des examens plus ou moins invasifs peut également avoir un impact psychologique chez les patients atteints d'une MICI, et les hospitalisations constituent un autre facteur pouvant impacter la vie socio-professionnelle des malades.

Au cours des dix dernières années, en raison de l'attention croissante portée au bien-être du patient, plusieurs outils spécifiques aux MICI ont été développés pour évaluer les 5 aspects inclus dans le concept de PRO1 : la qualité de vie, la fatigue, la productivité au travail, l'anxiété et/ou la dépression, et le handicap fonctionnel. Les PRO1 font désormais partie intégrante des critères de jugement dans les essais cliniques menés chez les patients atteints d'une MICI. L'étude LIR!C, qui comparait une stratégie chirurgicale à un traitement par infliximab chez les patients atteints d'une MC iléale terminale non sténosante non fistulisante, avait pour critère de jugement principal la qualité de vie à un an et a démontré que la chirurgie est une alternative tout à fait raisonnable dans cette situation, soulignant ainsi l'importance désormais accordée à ces PRO1 [25].

Aussi, les recommandations STRIDE-II intègrent désormais la restauration de la qualité de vie et la régression du handicap comme des cibles thérapeutiques formelles à long terme, pouvant amener à modifier le traitement si ces objectifs ne sont pas atteints. Une prise de décision partagée entre le gastroentérologue et le patient est donc primordiale pour pondérer l'importance des cibles thérapeutiques reflétant objectivement l'inflammation d'une part, et ces PRO1 d'autre part, afin d'obtenir un équilibre qui convient aux deux parties, car la discordance entre ces deux cibles est fréquente.

Les recommandations STRIDE-II intègrent désormais la restauration de la qualité de vie et la régression du handicap comme des cibles thérapeutiques formelles à long terme, pouvant amener à modifier le traitement si ces objectifs ne sont pas atteints

L'amélioration de la qualité de vie a été définie par les experts de l'IOIBD comme une augmentation d'au moins 16 points du score IBD Questionnaire-32 (IBDQ-32), un auto-questionnaire de 32 items dont le score total varie de 32 à 224, ou une augmentation d'au moins 9 points du short IBDQ (SIBDQ), la version courte de l'IBDQ comprenant 10 items et dont le score total varie de 10 à 70. Une normalisation complète de la qualité de vie a été définie par un score IBDQ d'au moins 210 points. Chez l'enfant, le score IMPACT-III est validé pour évaluer la qualité de vie liée à la santé, variant de 35 à 175, sans que les valeurs seuils pour définir une qualité de vie normale ne soient clairement définies. L'IBD Disability Index (IBD-DI), un questionnaire de 14 items dont le score total varie de 0 à 100 %, est l'outil retenu par les experts pour quantifier le handicap, avec un seuil inférieur à 20 définissant l'absence totale de handicap. L'IBD-Disk, probablement plus facile à utiliser en pratique courante, n'a pas été retenu par les experts du fait de l'absence de traduction validée autre qu'en langue française et polonaise, et en l'absence de seuils validés pour définir l'absence de handicap.

Conclusion

Les recommandations STRIDE-II confirment la rémission clinique et la cicatrisation endoscopique comme étant des objectifs thérapeutiques impératifs à atteindre chez les patients atteints de MC et de RCH, et incluent désormais la normalisation de la CRP et de la calprotectine fécale, ainsi que la restauration de la courbe de croissance chez l'enfant. Pour la première fois, la qualité de vie et le handicap fonctionnel apparaissent comme des cibles thérapeutiques formelles, pouvant impacter le traitement. Par manque de données quant à leur bénéfice mais aussi du fait de leur difficulté d'obtention avec les thérapies actuellement disponibles, ni la rémission histologique dans la RCH ni la cicatrisation transmurale dans la MC n'ont été retenues comme des cibles thérapeutiques décisives, mais ces paramètres peuvent être utilisés pour apprécier un niveau supérieur de cicatrisation.

Pour chacune de ces recommandations, la mise à jour du consensus STRIDE introduit la notion de chronologie selon le délai d'action de chaque molécule disponible à l'heure actuelle. Ainsi, la réponse clinique doit être obtenue à court terme, dans les deux à dix semaines après l'induction selon le traitement choisi. La rémission clinique et la normalisation des biomarqueurs sanguins et fécaux sont des cibles à atteindre à moyen terme, dans les un à trois mois, tandis que la cicatrisation endoscopique et la normalisation des PRO1 peuvent être visées à plus long terme, dans les trois à six mois.

Sur la base d'une stratégie « *treat-to-target* », le consensus STRIDE-II propose un algorithme simple d'utilisation en pratique pour appliquer ces objectifs thérapeutiques chez les patients atteints d'une MICI à court, moyen et long terme (figure 1). Bien entendu, les décisions « en vie réelle »

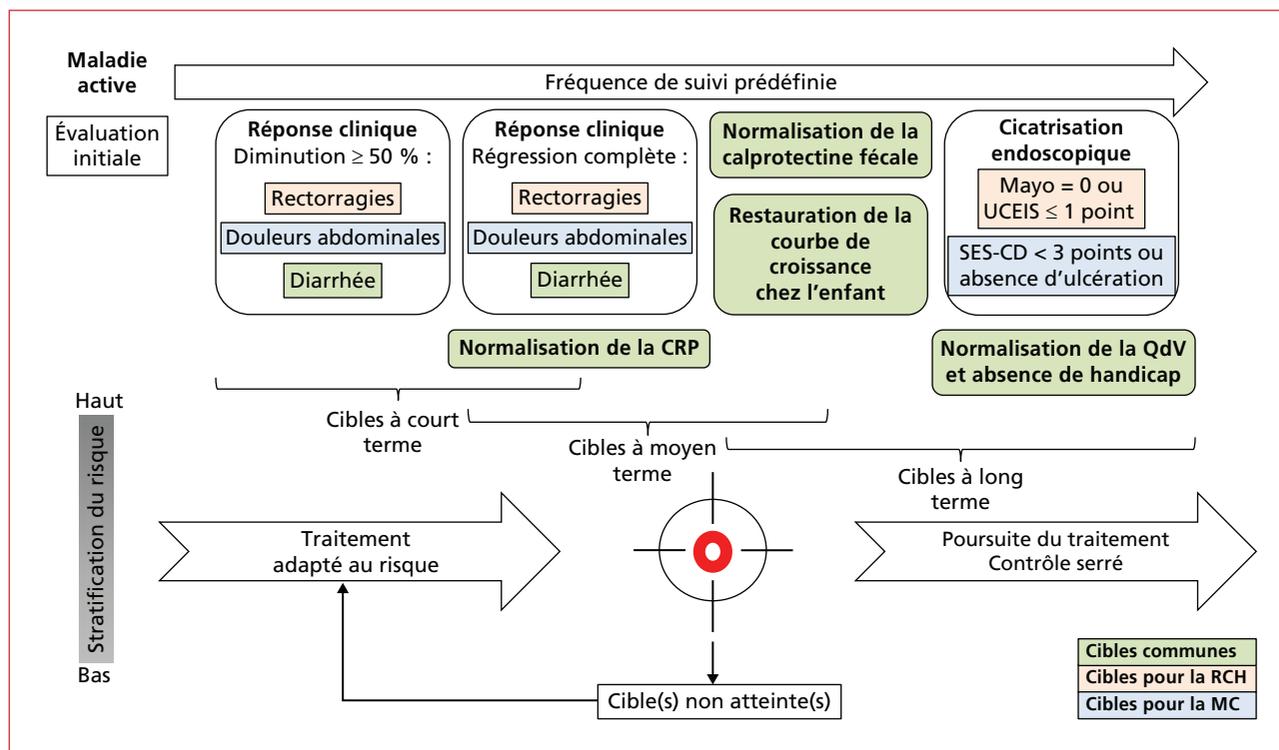


Figure 1 • Cibles thérapeutiques à atteindre selon la stratégie du « treat-to-target » dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. CRP, C-réactive protéine ; MC, maladie de Crohn ; RCH, rectocolite hémorragique ; QdV, qualité de vie ; SES-CD, Simple Endoscopic Score in Crohn's Disease ; UCEIS, Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity.



TAKE HOME MESSAGES

- La mise à jour STRIDE-II confirme la rémission clinique et la cicatrisation endoscopique comme étant des objectifs thérapeutiques impératifs à atteindre chez les patients atteints de maladie de Crohn (MC) et de rectocolite hémorragique (RCH).
- Les recommandations STRIDE-II incluent désormais la normalisation de la CRP et de la calprotectine fécale, ainsi que la restauration de la courbe de croissance chez l'enfant.
- La qualité de vie et le handicap fonctionnel sont désormais considérés comme des cibles thérapeutiques formelles, dont l'absence d'amélioration peut à elle seule induire une modification thérapeutique.
- La rémission histologique dans la RCH et la cicatrisation transmurale dans la MC peuvent être utilisées pour apprécier un niveau supérieur de cicatrisation.
- Pour chacune de ces recommandations, STRIDE-II introduit aussi la notion de chronologie selon le délai d'action de chaque molécule disponible à l'heure actuelle.

impliquent une analyse complexe de la situation individuelle du patient et peuvent donc varier de l'algorithme suggéré. Néanmoins, STRIDE-II a le mérite d'avoir compilé les cibles thérapeutiques atteignables avec les molécules actuellement disponibles en un algorithme intuitif visant à améliorer l'histoire naturelle des MICI à long terme.

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, *et al.* Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 1042-50.e2.
- 2 • Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, *et al.* Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 1324-38.
- 3 • Turner D, Ricciuto A, Lewis A, *et al.* STRIDE-II: 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 ; 160 : 1570-83.
- 4 • Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel J-F, *et al.* Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014 ; 63 : 88-95.
- 5 • Khanna R, Zou G, D'Haens G, *et al.* A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 ; 41 : 77-86.

6 • Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2018 ; 390 : 2779-89.

7 • Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 802-19.

8 • Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut* 2014 ; 63 : 1721-7.

9 • Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, et al. Deep remission at 1 year prevents progression of early Crohn's disease. *Gastroenterology* 2020 ; 159 (1) : 139-147.

10 • Weinstein-Nakar I, Focht G, Church P, et al. Associations among mucosal and transmural healing and fecal level of calprotectin in children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 16 : 1089-97.e4.

11 • Kucharzik T, Wilkens R, Maconi G, et al. DOP10 Intestinal ultrasound response and transmural healing after ustekinumab induction in Crohn's disease: week 16 interim analysis of the STARDUST trial substudy. *J Crohns Colitis* 2020 ; 14 : S046-48.

12 • Arias MT, Vande Casteele N, Vermeire S, et al. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 531-8.

13 • Restellini S, Chao C-Y, Martel M, et al. Clinical parameters correlate with endoscopic activity of ulcerative colitis: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 17 : 1265-75.e8.

14 • Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2014 ; 59 : 829-37.

15 • Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with

fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 1851-8.

16 • Guidi L, Marzo M, Andrisani G, et al. Faecal calprotectin assay after induction with anti-Tumour Necrosis Factor α agents in inflammatory bowel disease: Prediction of clinical response and mucosal healing at one year. *Dig Liver Dis* 2014 ; 46 : 974-9.

17 • Colombel J-F, Ordás I, Ullman T, et al. Agreement between rectosigmoidoscopy and colonoscopy analyses of disease activity and healing in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2016 ; 150 : 389-95.e3.

18 • Barreiro-de Acosta M, Vallejo N, de la Iglesia D, et al. Evaluation of the risk of relapse in ulcerative colitis according to the degree of mucosal healing (Mayo 0 vs. 1): a longitudinal cohort study. *J Crohns Colitis* 2016 ; 10 : 13-9.

19 • Fernandes SR, Pinto JSLD, Marques da Costa P, Correia L, GEDIL. . Disagreement among gastroenterologists using the mayo and rutgeerts endoscopic scores. *Inflamm Bowel Dis* 2018 ; 24 : 254-60.

20 • Gupta A, Yu A, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Treat to target: the role of histologic healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 19(9) : 1800-13.e4.

21 • Korelitz BI, Sultan K, Kothari M, Arapos L, Schneider J, Panagopoulos G. Histological healing favors lower risk of colon carcinoma in extensive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20 : 4980-6.

22 • D'Amico F, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Review article: faecal calprotectin and histologic remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 ; 51 : 689-98.

23 • Allocca M, Fiorino G, Bonovas S, et al. Accuracy of humanitas ultrasound criteria in assessing disease activity and severity in ulcerative colitis: a prospective study. *J Crohns Colitis* 2018 ; 12 : 1385-91.

24 • Maaser C, Petersen F, Helwig U, et al. Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study. *Gut* 2020 ; 69 : 1629-36.

25 • Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 2 : 785-92.