

NOUVEAUTÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES

REENAERS C (1), LOUIS E (1)

RÉSUMÉ : De nouvelles stratégies sont disponibles pour la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales. Elles ont pour but de fixer des objectifs précis, parfois très ambitieux dans les cas les plus sévères, tout en surveillant de façon étroite les patients à l'aide de biomarqueurs ou d'imagerie. Cette stratégie a démontré une meilleure efficacité sur le moyen et le long terme qu'un traitement standard basé sur les symptômes. À côté des anti-TNF, de nouveaux biologiques comme le vedolizumab, un anti-intégrine, ou l'ustékinumab, un inhibiteur des interleukines 12 et 23, sont disponibles, tous deux présentant un excellent profil de sécurité et une efficacité soutenue au fil du temps. Des petites molécules anti-JAK (Janus Kinase) comme le tofacitinib sont accessibles pour le traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH). Il s'agit de traitements oraux présentant une efficacité rapide. Le risque infectieux est similaire à celui des anti-TNF. Des inhibiteurs préférentiels des JAK seront bientôt disponibles pour le traitement de la maladie de Crohn et de la RCUH, avec un meilleur profil de sécurité potentiel. Le choix thérapeutique devient de plus en plus large, mais aussi de plus en plus complexe. Il doit se baser sur le profil du patient et de la maladie et doit nécessiter un avis spécialisé dans les situations difficiles.

MOTS-CLÉS : Crohn - Traitements ciblés - Petites molécules - Nouveaux biologiques - Rectocolite ulcéro-hémorragique

ADVANCES IN THE MANAGEMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

SUMMARY : New therapeutic strategies and new molecules have been recently developed for the management of inflammatory bowel diseases. The treat-to-target strategy aims to define specific objectives based on the patient and the disease characteristics. A regular monitoring using biomarkers and imaging is required to assess the objectives' achievement. Better outcomes have been demonstrated with this approach compared to the standard of care guided by symptoms only. On top of anti-TNF, new biologics have been available for the last few years. Vedolizumab, an anti-integrin, and ustekinumab, an interleukin 12/23 inhibitor, have demonstrated their efficacy in ulcerative colitis and Crohn's disease with an excellent safety profile and a sustained efficacy over time. Small molecules like tofacitinib are available in ulcerative colitis. The delay of action of these oral molecules is short. The risk of infection is similar compared to anti-TNF. Thromboembolic events have been reported with a prolonged double dose in predisposed patients. Preferential JAK inhibitors will be shortly available with an expected better safety profile. The growing number of available molecules allows a more effective management of inflammatory bowel diseases by choosing the right treatment for the right patient.

KEYWORDS : Crohn's disease - Treat-to-target - Small molecules - New biologics - Ulcerative colitis

INTRODUCTION

La prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) a évolué depuis quelques années. Cette avancée est due non seulement à l'apparition de nouvelles molécules, mais également à l'évolution des stratégies thérapeutiques. Les MICI sont des pathologies chroniques évolutives qui entraînent, au fil du temps, l'apparition de complications et de dommages tissulaires irréversibles. La maladie de Crohn (MC), bien que purement inflammatoire dans 80 % des cas au diagnostic, évolue vers une forme sténosante ou fistulisante dans 50 % des cas à 5 ans et 80 % des cas à 10 ans (1). Quasi 80 % des patients subiront une résection intestinale au cours de l'évolution de leur maladie (2) tandis que 25 à 30 % des patients pré-

senteront une maladie anale fistulisante (3). Le potentiel évolutif de la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) tend à être banalisé alors que, mal contrôlée, elle peut évoluer vers une fibrose progressive de la paroi intestinale avec perte de fonction, notamment rectale, et un risque significatif de dysplasie et de cancer colo-rectal (4). Des publications récentes suggèrent des objectifs plus ambitieux et un traitement personnalisé adapté au profil du patient et de la maladie en vue d'améliorer le pronostic des patients et leur qualité de vie à moyen et long termes.

NOUVELLES STRATÉGIES ET OBJECTIFS

Il y a quelques années déjà, la prise en charge des MICI ne s'orientait plus uniquement vers l'obtention d'une rémission clinique sans corticoïde, mais visait à obtenir une cicatrisation muqueuse, car celle-ci était clairement associée à un risque plus faible de rechute, de complications, de chirurgie et de cancer colorectal (5, 6). Récemment, une nouvelle stratégie thérapeutique a radicalement modifié la prise en charge

(1) Service de Gastroentérologie, CHU Liège, Belgique.

des MICI. Le «Treat-to-Target» ou «traitement orienté vers la cible» consiste à fixer, chez un patient donné, en fonction de sa maladie et de son profil médical, des objectifs thérapeutiques précis (Figure 1) (7). Ceux-ci seront, par exemple, très ambitieux chez un patient jeune sans comorbidité présentant une maladie sévère, tandis qu'ils seront plus mesurés chez un patient âgé ou fragile, porteur d'une maladie limitée non compliquée. La philosophie de cette stratégie consiste à évaluer à court et moyen termes si l'objectif fixé est atteint. Ceci peut se faire par l'utilisation de biomarqueurs inflammatoires comme la C-réactive protéine (CRP) ou la calprotectine fécale, mais également par l'imagerie, utilisant la simple échographie intestinale ou la réalisation d'examen plus coûteux ou invasifs, radiologiques ou endoscopiques, dans les situations les plus sévères.

Le traitement doit être optimisé ou changé si l'objectif n'est pas atteint. Cette stratégie a démontré un meilleur devenir des patients sur les moyen et long termes (8). Plus récemment, de nouvelles recommandations ont été suggérées par le consensus d'experts «STRIDE 2» (9). Elles visent non seulement de nouveaux objectifs, mais également un délai plus ou moins court pour les obtenir. En effet, l'amélioration des symptômes doit être un objectif à court terme, tandis qu'à moyen terme, le patient doit être en rémission clinique. La normalisation de biomarqueurs fécaux, comme la calprotectine, doit être obtenue à moyen terme. La prise en charge actuelle tend à soigner le patient dans sa globalité si bien que la qualité de vie a également été ajoutée comme objectif à long terme dans la prise en charge des MICI.

D'autres objectifs très ambitieux comme la cicatrisation histologique en RCUH et la cicatrisation transmurale en MC ont été suggérés, sans être encore validés actuellement (9).

NOUVEAUX BIOLOGIQUES APRÈS L'ÈRE DES ANTI-TNF

Les anti-TNF ont révolutionné la prise en charge des MICI dans les années 2000. Bien que ces molécules restent incontournables dans certaines situations cliniques, elles présentent certains inconvénients au long cours, comme une perte de réponse progressive au fil du temps (10 % de perte de réponse par an) (10), un risque accru d'infections et de cancers (11) et l'apparition de lésions dermatologiques assez invalidantes pouvant nécessiter l'arrêt du traitement (12). En 2015, l'apparition d'autres traitements biologiques a complété l'arsenal thérapeutique disponible.

INHIBITEURS DE LA CIRCULATION LYMPHOCYTAIRE

Le nombre de cellules inflammatoires au sein de la paroi digestive dépend, entre autres facteurs, du recrutement lymphocytaire depuis les vaisseaux digestifs. Cette migration s'effectue en plusieurs étapes codifiées, dépendantes de l'interaction entre des protéines d'adhésion spécifiques, les adhésines, présentes à la surface des cellules endothéliales, et les intégrines, situées à la surface des leucocytes. Le védolizumab (VDZ, Entyvio®) est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé. Il inhibe spécifiquement l'hétérodimère $\alpha 4\beta 7$ situé à la surface des

Figure 1. Stratégie du «treat-to-target» (7)

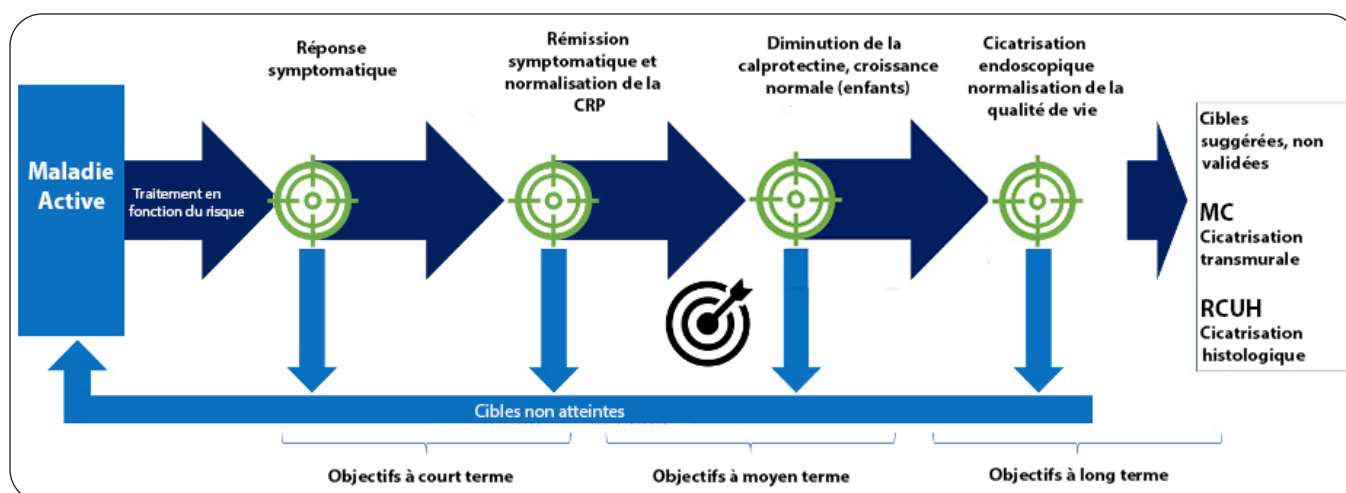
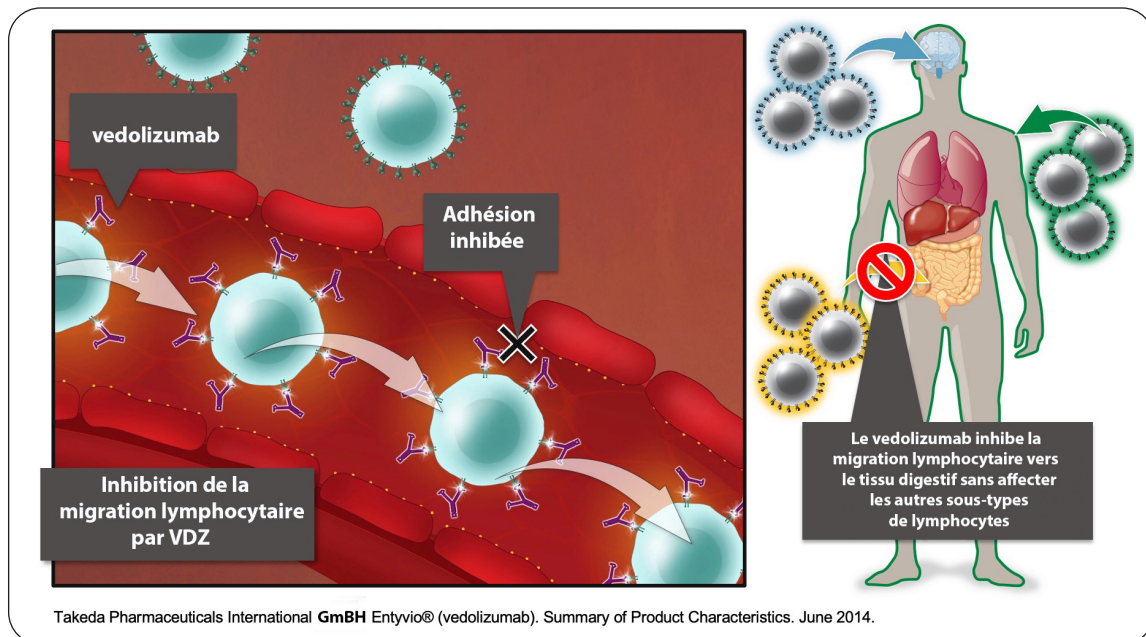


Figure 2. Mécanisme d'action du vedolizumab

(d'après Takeda Pharmaceuticals International GmbH. Summary of Product Characteristics - June 2014)



cellules leucocytaires. Son principal ligand est l'adressine MAdCam-1, exprimée quasi exclusivement à la surface des cellules de l'endothélium digestif et, dans une moindre mesure, au niveau de l'oropharynx. Il en résulte une inhibition de la migration lymphocytaire vers le tissu digestif, sans conséquence pour les autres organes (Figure 2). Ce traitement s'administre par voie intraveineuse toutes les 8 semaines après une phase d'induction de 6 semaines en RCUH et de 10 semaines en MC. Le VDZ a fait l'objet d'un large programme d'investigation clinique de phase 3, le programme GEMINI, avec plus de 1.900 patients inclus (13, 14). Sa spécificité digestive en fait une molécule attractive puisqu'elle n'induit pas d'immunodépression globale. Dans les essais cliniques, le risque d'infection était similaire dans le groupe traité et le groupe placebo. Le VDZ est largement utilisé actuellement en MC et en RCUH et les données d'utilisation en « vraie vie » viennent s'ajouter à celles des études cliniques. Dans une étude belge réalisée entre 2015 et 2016, au début de la disponibilité du VDZ, 348 patients ont été analysés (15). Après 6 mois de traitement, 76 % des patients avec MC et 84 % des patients avec RCUH présentaient une réponse clinique favorable. La réponse était meilleure chez les patients qui n'avaient jamais reçu d'anti-TNF au préalable. Aucune infection sévère n'a été rapportée dans cette cohorte. Un autre intérêt

de cette molécule est la persistance de son efficacité au fil du temps. Contrairement aux anti-TNF, l'intérêt de l'ajout d'un immunosuppresseur (purine ou méthotrexate) n'a pas été démontré pour augmenter l'efficacité du VDZ, ce qui contribue indirectement à son profil de sécurité (16).

Si le mode d'administration intraveineux pouvait constituer un frein chez certains patients, cet obstacle est actuellement levé suite à la disponibilité, depuis décembre 2021, d'une forme sous-cutanée du VDZ. L'étude VISIBLE 1 a démontré une efficacité équivalente, à 1 an, du VDZ 108 mg sous-cutané/2 semaines par rapport au VDZ 300 mg intraveineux/8 semaines (17). Après une induction IV, le VDZ peut donc s'administrer en sous-cutané.

INHIBITION DE LA VOIE DE L'IL23

L'inhibition de la voie de l'interleukine (IL) 23 constitue une stratégie assez récente en MICI, bien qu'elle soit exploitée depuis plus de 10 ans en psoriasis et en polyarthrite psoriasique. L'ustékinumab (UST, Stelara®) est un anticorps monoclonal IgG1 dirigé contre la protéine p40, une sous-unité de l'IL23 et de l'IL12. Le programme IMMUNITI en MC a démontré près de 50 % de rémission clinique à la semaine 44 chez les répondeurs initiaux (18). À nouveau, la molécule était plus efficace chez les patients n'ayant jamais été exposés aux anti-

TNF (63 % vs 41 % de rémission à la semaine 44). Le traitement nécessite une phase d'induction comprenant une perfusion à la dose de 6 mg/kg puis 1 injection sous-cutanée de 90 mg 8 semaines plus tard. Le traitement d'entretien se fait par des injections de 90 mg toutes les 8 ou 12 semaines vu qu'une efficacité clinique équivalente des deux intervalles de dose a été démontrée dans les études. L'avantage de cette molécule est son profil de sécurité. En effet, que ce soit dans les essais cliniques (18) ou les études de «vraie vie», le risque d'effets secondaires, notamment infectieux, n'excédait pas celui du placebo (19). Comme pour le VDZ, et contrairement aux anti-TNF, on observe une faible perte de réponse au fil du temps chez les répondeurs initiaux. Des données similaires ont été générées en RCUH dans l'étude UNIFI. Au début de l'étude à long terme de l'UST dans la RCUH, 71 % des patients étaient en rémission pour 67 % après 90 semaines de suivi. La perte de réponse estimée était de 9 % en 2 ans (20). Chez des patients présentant également du psoriasis, l'UST a l'avantage d'être également actif tant sur les lésions cutanées que rhumatologiques (21). Il n'est, par contre, pas efficace dans les spondylarthropathies axiales.

D'autres inhibiteurs de la voie de l'IL23 sont sur le point d'être commercialisés. Le mirikizumab, le guselkumab (Tremfya®) et le rizankizu-

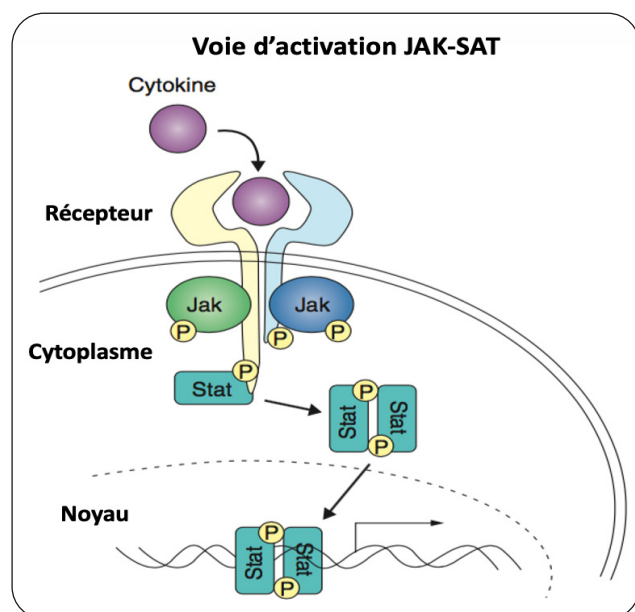
mab (Skyrizi®), sont des anticorps monoclonaux spécifiques de l'IL23, étant dirigés contre la fraction p19. Ils ont un profil de sécurité similaires à l'UST. Les données d'efficacité des études cliniques semblent supérieures à l'UST avec, par exemple, jusque 50 % de rémission clinique et 40 % de réponse endoscopique en MC à la semaine 12 avec le guselkumab dans l'étude GALAXI (22). Ces médicaments sont également en cours de phase 3 en MC et seront disponibles dans les années à venir dans cette indication.

APPARITION DES «PETITES MOLÉCULES»

De nouvelles molécules ont été développées dans la prise en charge des MICI. Il ne s'agit plus d'anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre une cytokine ou une intégrine, mais de molécules de petite taille pouvant pénétrer au sein de la cellule afin d'inhiber des protéines intracellulaires. Les médicaments anti-JAK (JANus Kinase) se lient de façon préférentielle, mais non spécifique, aux protéines JAK, liées à la portion intra-cellulaire d'un récepteur à diverses cytokines, bloquant de ce fait la cascade inflammatoire découlant de l'activation de ce récepteur (23) (Figure 3).

Le tofacitinib (Xeljanz®) est actuellement disponible en RCUH. Il s'agit d'un inhibiteur pan-JAK qui inhibe les voies d'activation de diverses cytokines et l'activation lymphocytaire. L'avantage de cette molécule est sa forme orale, mieux acceptée des patients. Elle s'administre sous forme de comprimés de 10 mg 2 fois par jour pour 8 semaines durant la phase d'induction, puis sous forme de comprimés de 5 mg 2 fois par jour. Une double dose peut être donnée de façon prolongée ou répétée chez les répondeurs lents ou les cas complexes en perte de réponse à la dose standard. Le tofacitinib agit rapidement avec une régression des saignements et de la fréquence des selles dès le 3^{ème} jour de traitement dans le RCUH (24). Après un an de traitement, 47 % des patients sont en rémission clinique sans corticoïdes parmi les répondeurs initiaux. Vu qu'il ne s'agit pas d'un anticorps monoclonal, il n'y a pas d'immunisation et de développement d'anticorps «anti-médicaments», ce qui laisse suggérer moins de perte de réponse au fil du temps. L'inconvénient de cette molécule est son potentiel immunosuppresseur plus large associé à davantage de manifestations indésirables. À un an, le risque d'infection sévère était de 2,9 % dans l'étude OCTAVE, c'est-à-dire des

Figure 3. Mécanisme d'action des inhibiteurs des protéines Janus Kinase (JAK)



taux comparables à ceux observés avec les anti-TNF (24). L'inhibition large des protéines JAK a un effet anti-viral qui est associé à un risque de réactivation du virus herpès Zoster de près de 6 %. Des études post-marketing réalisées en rhumatologie ont démontré un risque thrombo-embolique accru sous tofacitinib (25). Cet effet est surtout noté lors d'une utilisation de la double dose (10 mg 2 fois/jour) durant plus de 6 mois chez des patients porteurs de facteurs de risque thrombo-embolique. Par ailleurs le tofacitinib inhibe le cytochrome p450 et sa dose doit être réduite lors de l'utilisation conjointe de divers antibiotiques (clarythromycine, érythromycine) et antimycotiques (itraconazole, fluconazole, ...).

De nouveaux anti-JAK, préférentiels de la protéine JAK 1, sont en cours de développement. Le filgotinib (Jyseleca®) a reçu l'accord européen pour le traitement de la RCUH fin 2021 et sera disponible en 2022. L'upadacitinib (Rinvoq®) est en cours d'étude de phase 3 et sera aussi prochainement disponible. Ces médicaments sont également en cours de phase 3 pour la MC et seront disponibles dans les années à venir dans cette indication. Ils s'administrent sous forme de comprimés une fois par jour. L'inhibition préférentielle de la protéine JAK 1 semble associée à moins d'effets secondaires infectieux et thrombo-emboliques (26). Ces données doivent être validées dans les études post-marketing. Ces molécules sont, par ailleurs, efficaces dans les spondylarthropathies axiales (27). Elles constituent une alternative intéressante chez des patients souffrant à la fois de MICI et de spondylarthropathies axiales pour lesquelles seuls les anti-TNF étaient efficaces jusqu'à ce jour.

Une autre «petite molécule» est sur le point d'être commercialisée pour traiter la RCUH. L'ozanimod (Zeposia®) est un agoniste des sous-types 1 et 5 du récepteur au sphingosine-1-phosphate (S1P) qui favorise la séquestration des lymphocytes au sein des ganglions lymphatiques avec, pour conséquence, une diminution du nombre de lymphocytes activés circulant vers le tractus digestif. Ce médicament s'administre sous forme de comprimés de 1 mg. Il a démontré son efficacité dans la RCUH (28) et est toujours en cours d'étude de phase 3 dans la MC. Une augmentation du risque infectieux a été démontrée avec cette molécule. Des troubles du rythme cardiaque ont été rapportés avec d'autres inhibiteurs du récepteur S1P, si bien qu'un électrocardiogramme doit être réalisé avant de débuter le traitement (29).

Une vigilance particulière sera accordée au profil de sécurité de l'ozanimod dans les études post-marketing.

COMMENT INTÉGRER L'ENSEMBLE DES NOUVELLES MOLÉCULES DANS L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE ?

Contrairement à la plupart des pays, en Belgique, plusieurs possibilités existent actuellement en première ligne à côté des anti-TNF. Dans le traitement de la RCUH, les anti-TNF et le VDZ sont disponibles en première ligne. Le tofacitinib et l'UST sont disponibles en deuxième ligne. Pour traiter la MC, les anti-TNF, le VDZ et l'UST sont tous disponibles en première ligne. Le choix du traitement va dépendre du profil de la maladie et du patient. Les anti-TNF restent incontournables dans la MC périanale, la colite aiguë grave et les spondylarthropathies axiales liées aux MICI. Vu leur rapidité d'action, ils représentent un premier choix dans les formes sévères, étendues ou compliquées (sténoses, fistules).

L'ensemble des molécules disponibles et à venir est résumé dans le [Tableau I](#). Seules deux études ont comparé directement en «face-à-face» deux traitements.

L'étude VARSITY a comparé le VDZ et un anti-TNF sous-cutané, l'adalimumab, dans la RCUH (30). Après un an de traitement, significativement plus de patients étaient en rémission clinique et endoscopique sous VDZ (31 % et 40 %, respectivement) que sous adalimumab (23 % et 28 %, respectivement).

Dans la MC, l'étude SEAVUE a comparé l'UST et l'adalimumab chez des patients naïfs de traitement biologique (31). Les taux de rémission clinique à un an étaient comparables avec les deux molécules (61 % avec l'adalimumab *versus* 65 % avec l'UST). Les inhibiteurs de l'IL23 représentent également un bon choix chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite psoriasique. Chez des patients plus âgés ou fragiles, l'UST et le VDZ doivent probablement être préférés aux anti-TNF, sauf en cas de maladie sévère. Dans cette dernière situation, c'est le rapport risque/bénéfice du traitement et le potentiel évolutif de la maladie qui devront guider le choix du médecin.

L'avis d'un gastroentérologue spécialisé en MICI est souhaitable dans les situations difficiles pour proposer le meilleur choix au patient.

Tableau I. Nouveautés thérapeutiques dans les MICI

MOLÉCULE	MODE D'ACTION	NOM COMMERCIAL	STRUCTURE	VOIES D'ADMINISTRATION	DOSE D'INDUCTION	DOSE D'ENTRETIEN	DISPONIBILITÉS ET INDICATIONS
Infliximab	Anti-TNF	Remicade® Remsima® Inflextra® Flixabi®	Anticorps monoclonal	IV ou sc	Sem 0: 5 mg/kg IV Sem 2: 5 mg/kg IV Sem 6: 5 mg/kg IV ou 12 mg sc	5 mg/kg/ 8 sem IV 120 mg/ 2 sem sc	MC et RCUH: 1 ^{ère} ligne
Adalimumab	Anti-TNF	Humira® Hulio® Imraldi® Idacio® Yuflyma® Amgevita® Hyrimoz®	Anticorps monoclonal	sc	Sem 0: 160 mg Sem 2: 80 mg Puis 40 mg/sem pour 8 sem	40 mg/ 2 sem	MC et RCUH: 1 ^{ère} ligne
Golimumab	Anti-TNF	Simponi®	Anticorps monoclonal	sc	Sem 0: 200 mg Sem 2: 100 mg Puis 100 mg/4 sem	100 mg/4 sem	RCUH: 1 ^{ère} ligne
Védolizumab	Anti-intégrine	Entyvio®	Anticorps monoclonal	IV ou sc	Sem 0-2: 300 mg IV Sem 6: 300 mg IV ou 108 mg sc Sem 10: 300 mg IV ou 108 mg sc (MC uniquement)	300 mg/ 8 Sem IV ou 108 mg/ 2 sem sc	MC et RCUH: 1 ^{ère} ligne
Ustékinumab	Anti-IL12/ IL23	Stelara®	Anticorps monoclonal	Induction IV Entretien sc	90 mg / 8 ou 12 sem	90 mg/ 8 ou 12 sem	MC: 1 ^{ère} ligne RCUH: 2 ^{ème} ligne
Tofacitinib	Inhibiteur pan-JAK	Xeljanz®	Petite molécule	orale	10 mg 2X/j pour 8 sem	5 mg 2X/j	RCUH: 2 ^{ème} ligne
Filgotinib	Anti-JAK1	Jyseleca®	Petite molécule	orale	200 mg 1X/j pour 10 sem	200 mg 1X/j	RCUH: approbation EMA 11/2021, prévu 2022 MC: fin phase 3 en 9/2022, prévu mi-2024
Upadacitinib	Anti-JAK1	Rinvoq®	Petite molécule	orale	45 mg 1X/j pour 8 semaines	15-30 mg 1X/j	RCUH: soumission EMA 9/2021, prévu 2022/2023 MC: soumission EMA 2022, prévu 2023
Ozanimod	Anti-S1P	Zeposia®	Petite molécule	orale	1 mg 1X/j	1 mg 1X/j	RCUH: approbation EMA 2021, prévu fin 2022 MC: prévu 2026
Mirikizumab	Anti-IL23	Non connu	Anticorps monoclonal	Induction IV Entretien sc	En cours d'étude	En cours d'étude	RCUH: soumission EMA 2022, prévu 2024 MC: soumission EMA 2023, prévu 2025
Guselkumab	Anti-IL23	Tremfya®	Anticorps monoclonal	Induction IV Entretien sc	En cours d'étude	En cours d'étude	RCUH: prévu 2024 MC: prévu 2024
Rizankizumab	Anti-IL23	Skyrizi®	Anticorps monoclonal	Induction IV Entretien sc	Sem 0-4-8: 600 mg IV	360 mg/ 8 sem	RCUH: soumission EMA 11/2021, prévu 2022 MC: soumission EMA 2022, prévu 2023

MICI: maladie inflammatoires chroniques intestinales. IV: intraveineux. SC : sous-cutané. MC: maladie de Crohn. RCUH: recto-colite ulcéro-hémorragique. Sem: semaine. J: jour. EMA: European Medicines Agency.

CONCLUSIONS

La prise en charge des MICI a largement évolué ces dernières années. Des stratégies de prise en charge plus précoces et plus personnalisées ont vu le jour de même que des objectifs plus ambitieux visant la cicatrisation intestinale et le bien-être du patient dans son ensemble. De nouveaux traitements biologiques et des petites molécules sont actuellement disponibles et plusieurs autres le seront dans les trois années à venir. Cet arsenal thérapeutique large, s'il permet de choisir le meilleur traitement pour chaque patient, complexifie la prise en charge des MICI. Un avis spécialisé doit être proposé dans les cas les plus complexes.

BIBLIOGRAPHIE

- Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;**49**:777-82.
- Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut* 2011;**60**:1178-81.
- Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, et al. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980;**21**:525-7.
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;**48**:526-35.
- Ardizzone S, Cassinotti A, Duca B, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;**9**:483.
- Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;**133**:412-22.
- 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.
- Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017;**390**:2779-89.
- 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.
- Gisbert J, Panès J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009;**104**:760-7.
- Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;**126**:19-31.
- Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;**8**:1048-55.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;**369**:711-21.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;**369**:699-710.
- Reenaers C, Cremer A, Dewit O, et al. Effectiveness and persistence of vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases: results from the Belgian Real-Life study with vedolizumab (BE-RELIVE). *Acta Gastroenterol Belg* 2020;**83**:15-23.
- Hu A, Kotze PG, Burgevin A, et al. Combination therapy does not improve rate of clinical or endoscopic remission in patients with inflammatory bowel diseases treated with Vedolizumab or ustekinumab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;**19**:1366-76.
- Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;**158**:562-72.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;**375**:1946-60.
- Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab in 122 refractory Crohn's disease patients: a multicentre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;**47**:588-95.
- Panaccione R, Danese S, Sandborn WJ, et al. Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;**52**:1658-75.
- Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Lancet* 2009;**373**:633-40.
- Sandborn WJ, Chan D, Johanns J, et al. The efficacy and safety of guselkumab induction therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease: week 12 interim analyses from the phase 2 Galaxi 1 study. Congrès, édition virtuelle. UEGW 2020 #OP089. Available from : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/2050640620927344>.
- Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)* 2019;**58**:953-62.
- Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;**376**:1723-36.
- Scott IC, Hider SL, Scott DL. Thromboembolism with Janus Kinase (JAK) inhibitors for rheumatoid arthritis: how real is the risk? *Drug Saf* 2018;**41**:645-53.
- Cohen SB, van Vollenhosen RF, Winthrop KL, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Ann Rheum Dis* 2020;**80**:304-311.
- Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;**58**:197-205.
- Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2021;**385**:1280-91.
- Cohen JA, Arnold DL, Comi G, et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016;**15**:373-81.
- Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;**381**:1215-26.
- Irving PM, Sands BA, Hoops T, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in Moderate-to-Severe Crohn's Disease: The SEAVUE study. *Journal of Crohn's and Colitis* 2021;**15**:S001-S002.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Louis E, Service de Gastroentérologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Edouard.louis@uliege.be