

# « *Treat-to-target* », enfin une réalité dans la maladie de Crohn ?

*Treat-to-target, finally a reality in Crohn's disease?*

**Xavier Hébuterne, Jérôme Filippi**  
 CHU de Nice, Hôpital de l'Archet 2,  
 Service de gastro-entérologie et nutrition,  
 Route de Saint-Antoine de Ginestière,  
 06202, Nice, France

e-mail : <hebuterne.x@chu-nice.fr>

## Résumé

Le concept de « *treat-to-target* » (T2T) qui a émergé dans plusieurs maladies chroniques comme l'hypertension artérielle, les hyperlipidémies, le psoriasis et les rhumatismes inflammatoires, s'impose progressivement dans la maladie de Crohn. En effet, le caractère destructeur de cette maladie, l'efficacité des traitements précoces et le meilleur pronostic des malades qui obtiennent une cicatrisation endoscopique, amène progressivement à optimiser les modes de prise en charge. Des études prospectives récentes suggèrent l'efficacité d'une stratégie T2T notamment sur l'obtention de la cicatrisation endoscopique. Ces données sont aujourd'hui suffisantes pour recommander ce type de prise en charge qui doit être mise en place avec l'accord du patient, ce qui favorise son implication. D'autres études sont nécessaires afin de démontrer que ce type de prise en charge peut modifier durablement l'histoire naturelle de la maladie de Crohn.

■ **Mots clés :** maladie de Crohn, biothérapies, endoscopie, calprotectine fécale, treat to target, stratégie thérapeutique

## Abstract

*The concept of treat to target (T2T), which has emerged in several chronic diseases (hypertension, hyperlipidaemia, psoriasis and inflammatory rheumatism), is gradually emerging in Crohn's disease. Indeed, the destructive nature of this disease, the effectiveness of early treatment and the better prognosis of patients who have obtained endoscopic healing lead to the optimization of therapeutic strategies. Recent prospective studies suggest the effectiveness of the T2T strategy, particularly on obtaining endoscopic healing. These data are now sufficient to recommend this type of care, which must be implemented with the patient's consent and promotes patient's empowerment. Further studies are needed to demonstrate that this type of management can change sustainably the Crohn's disease behaviour.*

■ **Key words:** Crohn's disease, biotherapy, endoscopy, faecal calprotectin, treat to target, therapeutic strategies

**P**endant très longtemps le traitement de la maladie de Crohn (MC) fut basé sur celui des symptômes. Une étude du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif) avait montré que chez des malades en poussée, répondeurs

aux corticoïdes, la poursuite du traitement n'améliorait pas le taux de cicatrisation endoscopique [1]. Avant l'utilisation de l'azathioprine (AZA), les traitements des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) étaient le plus souvent limités à la prise en charge de la

**HEPATO-GASTRO**  
**et Oncologie digestive**

Tirés à part : X. Hébuterne

Pour citer cet article : Hébuterne X, Filippi J. « *Treat-to-target* », enfin une réalité dans la maladie de Crohn ? *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 26-33. doi : 10.1684/hpg.2018.1700

doi: 10.1684/hpg.2018.1700

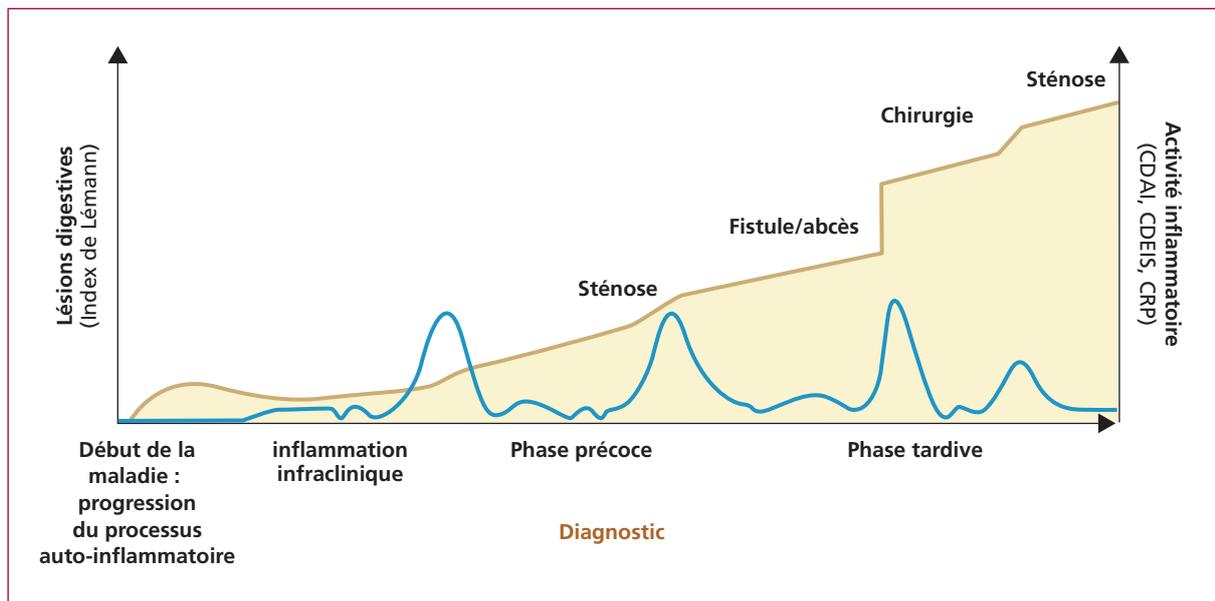


Figure 1. La destruction progressive du tube digestif au cours de la maladie de Crohn (d'après [3]).

poussée (corticoïdes, assistance nutritionnelle, traitements symptomatiques) ou à la chirurgie. L'AZA a introduit pour la première fois la notion de traitement de fond, poursuivi sur une période prolongée, dans le but d'éviter les complications de ces maladies, les hospitalisations et la chirurgie [2]. Depuis d'importants progrès ont été faits dans la compréhension de la MC et l'on sait maintenant que cette maladie est responsable d'une destruction progressive du tube digestif, ce qui entraîne des conséquences fonctionnelles irréversibles qui altèrent la qualité de vie des malades [3] (figure 1). Cependant, les stratégies thérapeutiques actuelles ne tiennent pas suffisamment compte de l'hétérogénéité des patients et l'optimisation thérapeutique est basée sur l'échec (défini par la réapparition des symptômes et les complications), plutôt que sur des marqueurs objectifs d'activité inflammatoire. Par ailleurs, les traitements supposés les plus efficaces sont le plus souvent réservés aux malades les plus sévères dont les lésions sont parfois irréversibles. Ces éléments ont amené à réfléchir à la mise en place de stratégies thérapeutiques basées sur un objectif prédéfini : le « *treat-to-target* ».

## Qu'est-ce que le *treat-to-target* ?

Le concept de *treat-to-target* (T2T) n'est pas spécifique aux MICI et il a émergé dans plusieurs maladies chroniques comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis sévère. En effet,

les progrès thérapeutiques et la compréhension de l'importance d'un traitement précoce dans ces situations ont suscité l'intérêt pour cette approche thérapeutique afin de parvenir à un bon contrôle de la maladie. L'objectif du T2T est d'éviter le développement des complications et du handicap fonctionnel chez les patients porteurs d'une maladie chronique. Le concept est de prédéfinir une cible associée à un bénéfice à long terme et de baser le traitement sur cet objectif. La stratégie repose sur l'évaluation régulière de la cible prédéfinie, ou d'un marqueur représentatif de la cible, et sur l'optimisation du traitement, si la cible n'est pas atteinte. La cible, les traitements et la manière de suivre les objectifs, sont individualisés en accord avec le patient. La désescalade est envisagée lorsque l'objectif est atteint [4]. En 2015, l'International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases (IOIBD) a publié le consensus STRIDE (*Selecting Therapeutic taRgets in Inflammatory Bowel Disease*). Un comité de 28 experts a émis des recommandations basées sur l'analyse de la littérature et leur expertise. Pour la MC, les cibles thérapeutiques proposées étaient les PRO (*Patient-Reported Outcomes* : résolution des symptômes de diarrhée et de douleurs abdominales) et la rémission endoscopique (disparition des ulcères à l'iléo-coloscopie) ou la disparition des signes d'inflammation sur les imageries en coupe (scanner ou IRM) lorsque les lésions ne sont pas accessibles à l'endoscopie [5]. La CRP et la calprotectine fécale n'étaient pas considérées comme des marqueurs suffisamment fiables mais pouvaient être utilisées comme des cibles additionnelles.

## Y-a-t-il des études qui apportent des preuves de la validité du concept au cours de la maladie de Crohn ?

Plusieurs études suggèrent qu'un traitement précoce pourrait améliorer le pronostic des malades. L'étude « *step-up* » versus « *top-down* » de D'Haens *et al.* [6] a, pour la première fois, démontré qu'au cours de la MC, une stratégie proposant une combothérapie d'emblée chez des patients récemment diagnostiqués était plus efficace qu'un traitement conventionnel pour induire la rémission et réduire la corticothérapie. À deux ans, la cicatrisation endoscopique, définie par l'absence d'ulcérations à l'iléo-coloscopie, était observée chez 73,1 % des patients sous combothérapie précoce contre 30,4 % de ceux qui avait bénéficié de la stratégie ascendante habituelle ( $p = 0,0028$ ). Dans une étude belge et canadienne, des centres ont été randomisés pour traiter les malades selon deux algorithmes prédéfinis. Le premier permettait, après une poussée initiale nécessitant une corticothérapie, l'introduction précoce d'une combothérapie par adalimumab et azathioprine ou méthotrexate. Dans l'autre bras, après la corticothérapie initiale progressivement diminuée, l'introduction de la combothérapie était autorisée à la douzième semaine si le malade n'était pas en rémission ; par contre, s'il l'était, une simple surveillance clinique était proposée. Les deux bras se rejoignaient ensuite et, en cas de perte de réponse, l'adalimumab était optimisé, puis l'immunosuppresseur pouvait être changé et enfin l'anti-TNF.

La rémission sans corticoïdes à 12 mois, qui constituait l'objectif principal de l'étude, n'était pas différente entre les deux bras. En revanche, le groupe traité précocement par combothérapie présentait significativement moins d'hospitalisations, d'interventions chirurgicales et de complications de la maladie [7]. Une étude rétrospective coréenne a comparé les malades qui débutaient un traitement par immunosuppresseurs et/ou anti-TNF dans les trois mois qui suivaient le diagnostic à ceux qui le débutaient plus de deux ans après le diagnostic. Ainsi, 670 patients à risque de complication (diagnostic avant 40 ans, corticothérapie depuis moins de trois mois, et fistule périnéale au diagnostic) ont été étudiés. En analyse multivariée, l'introduction tardive d'un traitement par immunosuppresseurs et/ou anti-TNF était associée à un risque de chirurgie intestinale (RR : 2,321 ; IC 95 % : 1,503-3,584 ;  $P < 0,001$ ), de progression de la maladie (RR : 2,001 ; IC 95 % : 1,449-2,763 ;  $P < 0,001$ ), de sténose (RR : 1,736 ; IC 95 % : 1,209-2,493,  $P = 0,003$ ) et de fistule ou d'abcès (RR 3,315 ; IC 95 % : 2,094-5,249,  $P < 0,001$ ) plus élevé qu'un traitement précoce (figure 2) [8]. Dans une cohorte de 913 enfants, l'introduction précoce des anti-TNF était également associée à une réduction des complications (RR : 0,30 ; IC 95 % : 0,10-0,89 ;  $p = 0,0296$ ) [9].

“ Plusieurs études suggèrent qu'un traitement précoce pourrait améliorer le pronostic des malades ”

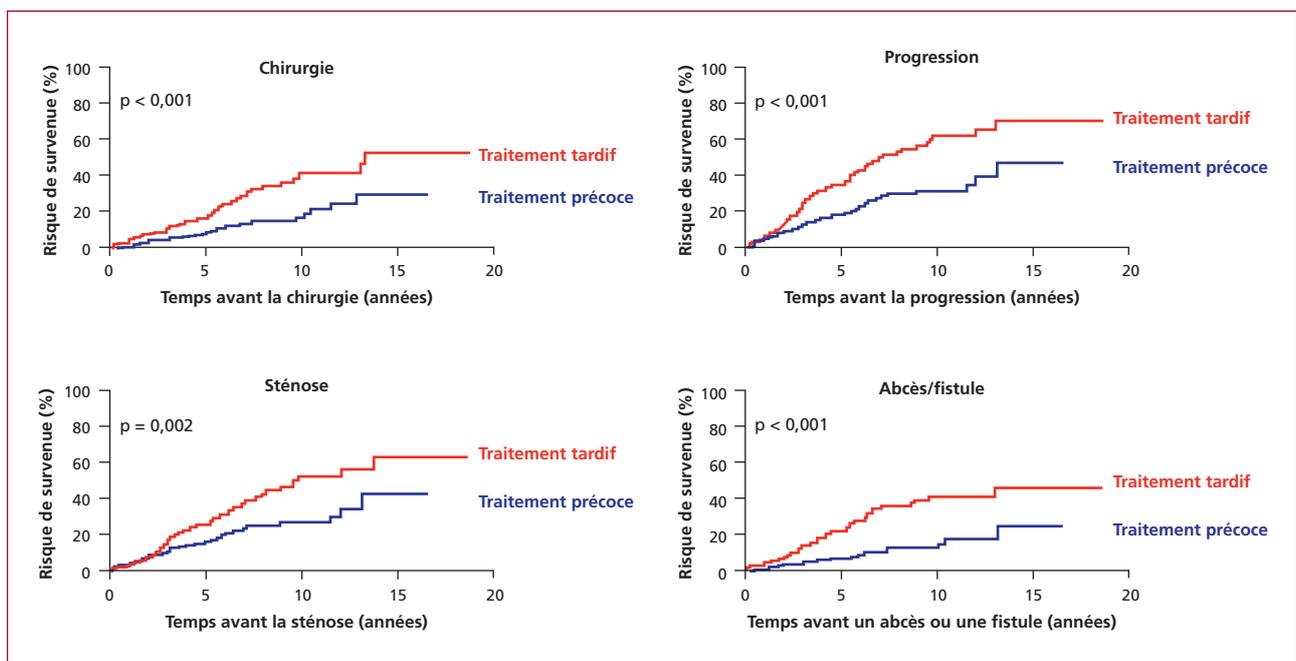


Figure 2. Effet d'un traitement précoce sur le devenir des malades atteints de maladie de Crohn (d'après [8]).

Plusieurs études observationnelles suggèrent que la cicatrisation endoscopique est associée à un meilleur pronostic dans les MICI, en particulier au cours de la MC [10, 11]. Le suivi des malades de l'étude de D'Haens *et al.* [6] a permis de confirmer ces études en démontrant que la cicatrisation endoscopique était le seul paramètre associé à la rémission sans corticoïdes à trois ou quatre ans (RR : 4,883 ; IC 95 % : 1,144-20,844 ; P = 0,032) [12]. Une méta-analyse récente confirme que la cicatrisation endoscopique est associée à la rémission clinique prolongée [13]. Dans cette étude, le risque de chirurgie est également réduit mais n'atteignait pas le seuil de significativité ; toutefois, le nombre d'études ayant évalué ce paramètre était faible.

“ **Plusieurs études observationnelles suggèrent que la cicatrisation endoscopique est associée à un meilleur pronostic dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin** ”

Ainsi, l'idée qu'un traitement précoce dont la cible pourrait être (entre autres) la cicatrisation endoscopique, a progressivement germé. Dans un travail rétrospectif, Bouguen *et al.* [14] ont étudié 67 patients atteints de MC avec des lésions détectées par endoscopie. Au cours du suivi (62 semaines), les patients ont bénéficié de deux à quatre évaluations endoscopiques. Les données concernant les traitements reçus et l'activité de la maladie ont été recueillies. Trente-quatre patients (50,7 %) ont présenté une cicatrisation endoscopique et 41 patients (61,1 %) ont présenté une amélioration endoscopique. La probabilité de cicatrisation endoscopique était de 12,7 % à la semaine 24 et de 45,0 % à 1 an. Un intervalle de moins de 26 semaines entre deux endoscopies (RR : 2,35 ; IC 95 % : 1,15 à 4,97 ; P = 0,035) et l'ajustement du traitement médical lorsque la rémission endoscopique n'était pas observée (RR : 4,28 ; IC 95 % : 1,9-11,5 ; P = 0,0003), étaient les facteurs associés à la cicatrisation endoscopique.

“ **Ainsi, l'idée qu'un traitement précoce dont la cible pourrait être (entre autres) la cicatrisation endoscopique, a progressivement germé** ”

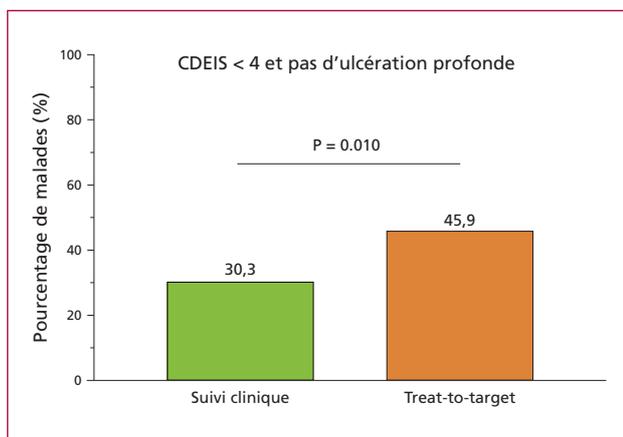
L'étude POCER est la première à avoir évalué le concept de T2T de manière prospective [15] dans le contexte particulier du suivi d'un malade après résection iléo-colique. Dans cet essai randomisé, des patients consécutifs de 17 centres d'Australie et de Nouvelle-Zélande avec une anastomose accessible à l'endoscopie ont tous reçu trois mois de traitement par métronidazole. Les patients à haut risque de récurrence ont également reçu un traitement par

thiopurines ou par adalimumab en cas d'intolérance aux thiopurines. Ils ont ensuite été randomisés pour bénéficier ou non d'une iléo-coloscopie à six mois. La présence de lésions endoscopiques (stade  $\geq$  i2 de Rutgeerts) entraînait, chez ces malades, une optimisation thérapeutique (introduction d'une thiopurine pour ceux qui n'avaient pas de traitement, de l'adalimumab pour ceux qui étaient déjà sous thiopurines et optimisation de l'adalimumab à 40 mg par semaine pour ceux qui étaient déjà sous adalimumab). Une endoscopie était réalisée chez tous les malades 18 mois après la chirurgie. Une récurrence endoscopique était présente chez 49 % des patients du groupe T2T contre 67 % des patients du groupe témoin ( $p = 0,03$ ). Ainsi la réalisation d'une endoscopie au sixième mois post-opératoire associée, en cas de détection d'une récurrence endoscopique, à une optimisation thérapeutique, permet de réduire le nombre de malades avec une récurrence endoscopique un an plus tard. Des données issues de la même étude [16] et de l'équipe lyonnaise [17] suggèrent que dans cette situation le dosage de la calprotectine fécale est prédictive de la récurrence endoscopique et pourrait être proposée. Reste à déterminer dans quelles conditions elle pourrait se substituer à l'endoscopie du sixième mois.

L'objectif de l'étude CALM était d'évaluer si une stratégie de traitement basée sur des cibles thérapeutiques cliniques et biologiques (CDAI, prise de prednisone, calprotectine fécale, CRP) améliorerait le taux de cicatrisation muqueuse à la semaine 48 après la randomisation, comparativement à une stratégie conventionnelle basée sur critères cliniques seuls (CDAI et prise de prednisone) [18]. Le traitement était optimisé en cas d'échec à des critères pré-spécifiés. Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, en ouvert, réalisée chez des patients naïfs de biothérapie ou d'immunosuppresseurs qui présentaient pour la plupart une MC récente (ancienneté médiane de la maladie d'environ 1 an). L'objectif principal était la cicatrisation endoscopique à la semaine 48 définie par un score CDEIS  $< 4$  et l'absence d'ulcération. Ce critère était obtenu chez 45,9 % des patients du groupe T2T contre 30,3 % des malades du groupe témoin ( $P = 0,010$ ) (figure 3). Parmi les critères secondaires, la rémission sans corticoïdes était plus souvent obtenue dans le groupe T2T et le nombre d'hospitalisations moins élevé. Il est intéressant de noter que parmi les critères d'optimisation utilisés, c'est le plus souvent le taux de calprotectine fécale ( $\geq 250 \mu\text{g/g}$  de selles) qui était décisif.

## Comment mettre en place le concept de T2T en pratique ?

Avant de mettre en place une stratégie T2T, il est nécessaire de bien définir l'activité et le retentissement de la maladie (tableau 1). L'activité clinique est définie par les PRO, le CDAI



**Figure 3.** Effet du contrôle serré d'une maladie de Crohn sur la cicatrisation endoscopique à la semaine 48 (d'après [18]).

ou le score de Harvey-Bradshaw. Il est également nécessaire d'évaluer l'état nutritionnel du patient (poids, poids habituel, pourcentage de perte de poids, IMC, évaluation des ingesta). La recherche de carences doit inclure au minimum la ferritinémie et les vitamines B9, B12 et D [19]. Un bilan morphologique complet est nécessaire, il intègre le bilan endoscopique, une entéro-IRM et dans certains cas une vidéo-capsule endoscopique de l'intestin grêle, complémentaire de l'IRM, ainsi qu'une IRM ano-périnéale. Le bilan biologique comprend la CRP et la calprotectine fécale. La mesure de la calprotectine fécale à domicile par l'IBDoc (Bühlmann Laboratories AG, Schönenbuch, Suisse) est maintenant validée [20] et pourrait favoriser le suivi des malades. La validation récente d'un score de handicap fonctionnel [21], ainsi que la mise en évidence de l'importance de ce problème pour les malades amènent à recommander l'évaluation systématique de ce paramètre. L'IBD Disk (figure 4), récemment validé [22], permet une évaluation rapide du handicap fonctionnel des malades. Il s'agit d'un outil créé par un comité d'experts, conçu pour les patients atteints de MICI à partir de l'index de handicap fonctionnel, afin qu'ils évaluent eux-mêmes leur état de santé. Il s'organise autour de dix items qui intéressent la vie quotidienne des malades. Il permet de mettre en évidence

les domaines qui posent des problèmes aux malades et qui peuvent faire l'objet d'une prise en charge plus spécifique (fatigue, problèmes psychologiques, douleurs articulaires, sexualité. . .).

**“ Avant de mettre en place une stratégie treat-to-target, il est nécessaire de bien définir l'activité et le retentissement de la maladie ”**

La mise en place d'une stratégie T2T nécessite de définir préalablement des objectifs réalistes et pertinents. Les questions suivantes doivent être en permanence à notre esprit :

- Quel est le risque évolutif de la maladie ?
- Quelles sont les comorbidités et risques thérapeutiques ?
- Quelles sont les attentes des patients ?
- Comment répondre à ces questions au meilleur coût ?

**“ La mise en place d'une stratégie treat-to-target nécessite de définir préalablement des objectifs réalistes et pertinents ”**

Les objectifs doivent être personnalisés et dépendent du stade évolutif de la maladie. Schématiquement, il faut différencier la maladie précoce (diagnostic posé il y a moins de deux ans et en général malade naïf de biothérapie), de la maladie tardive. Dans le premier cas, les objectifs sont l'absence complète de symptômes, de progression ou de complication ainsi que la prévention de la survenue du handicap fonctionnel et de la dégradation de la qualité de vie. Dans le second cas, les objectifs sont moins ambitieux et se résument en l'amélioration des symptômes non inflammatoires, l'absence de progression du dommage ou du handicap, et l'amélioration de la qualité de vie. La cible thérapeutique doit être adaptée en fonction du type de patient. Une cible maximaliste peut ne pas pouvoir être atteinte. Les priorités des patients (contrôle du transit intestinal, alimentation, fatigue, sexualité, . . .) doivent être prises en compte. Le choix du traitement doit être adapté

**Tableau 1. Bilan à réaliser chez un malade avant de mettre en place une stratégie T2T.**

Activité clinique	Activité endoscopique	Biologie	Handicap fonctionnel	État nutritionnel
<ul style="list-style-type: none"> <li>– CDAI</li> <li>– Indice de Harvey-Bradshaw</li> <li>– PRO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CDEIS</li> <li>– SES-CD</li> <li>– Vidéo-capsule endoscopique</li> <li>– Entéro-IRM ou IRM ano-périnéale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CRP</li> <li>– Calprotectine fécale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Score de handicap fonctionnel</li> <li>– IBD Disk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Poids, perte de poids, IMC, appétit</li> <li>– Vitamines B9, B12, D et ferritinémie</li> </ul>

CDAI : Crohn disease Activity Index ; PRO : Patient-Reported Outcomes ; CDEIS Crohn's disease endoscopic index of severity ; SES- Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease ; CRP : C Reactive Proteine ; IMC : Indice de Masse Corporelle.

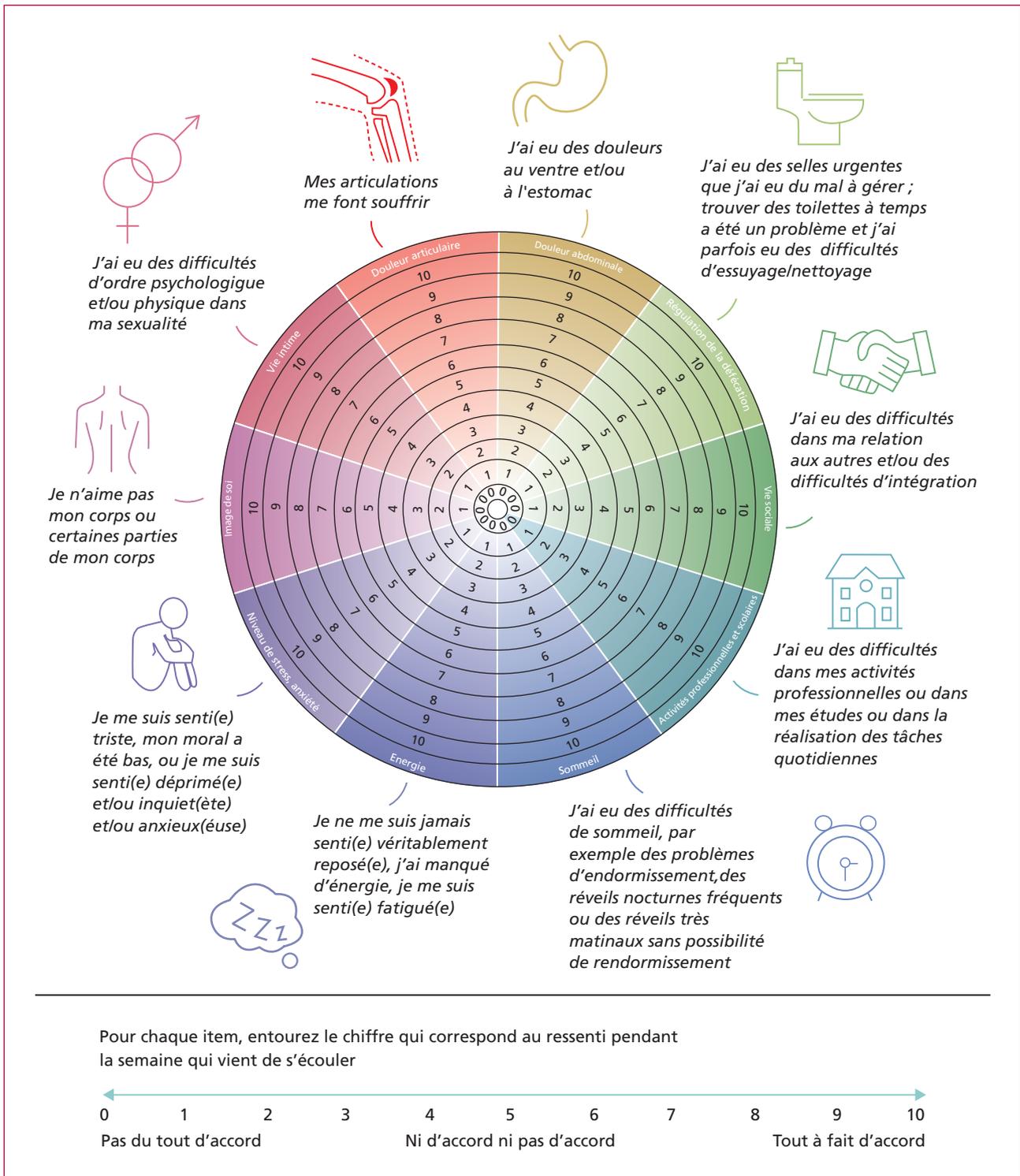


Figure 4. L'IBD Disk (d'après [22]).

## Take home messages

- La maladie de Crohn est responsable d'une destruction progressive du tube digestif entraînant des conséquences fonctionnelles irréversibles qui altèrent la qualité de vie des malades.
- L'objectif du *treat-to-target* est d'éviter le développement des complications et du handicap fonctionnel chez les patients porteurs d'une maladie chronique.
- Les cibles thérapeutiques proposées par l'IOIBD (International Organisation for the study of Inflammatory Bowel Diseases) sont la résolution des symptômes de diarrhée et de douleurs abdominales ainsi que la cicatrisation endoscopique définie par l'absence d'ulcérations.
- Les études POCER et CALM valident le concept de *treat-to-target* dans la maladie de Crohn.
- Avant de mettre en place une stratégie *treat-to-target* il est nécessaire de bien définir l'activité et le retentissement de la maladie.
- Les objectifs doivent être personnalisés et dépendent du stade et du profil évolutifs. Ils doivent être pris en accord avec le patient et réévalués régulièrement.
- La désescalade fait partie de la stratégie *treat-to-target* et doit être envisagée avec le patient lorsque les objectifs sont atteints.

au patient et dépend du risque de progression de la maladie, à mettre en balance avec la toxicité potentielle du traitement. La vulnérabilité du malade (âge, comorbidités) doit également être prise en compte.

“ La cible thérapeutique doit être adaptée en fonction du type de patient ”

“ Le choix du traitement doit être adapté au patient et dépend du risque de progression de la maladie ”

## Conclusion

La mise à disposition des médecins et des malades de molécules efficaces dans la prise en charge de la MC, ainsi qu'une meilleure connaissance du profil évolutif de cette maladie ont amené à mettre en place de nouvelles

stratégies basées sur un traitement plus précoce visant à corriger des marqueurs qui influencent le pronostic des malades. Des études sont nécessaires afin de définir les marqueurs les plus pertinents dans différentes situations ainsi que les stratégies thérapeutiques les plus adaptées. Il est également nécessaire de déterminer si un contrôle encore plus serré de la maladie, avec en particulier un suivi à distance par télémonitoring [23], est à même d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des malades. Mettre en place une stratégie proactive et non réactive, tel est l'enjeu du T2T.

**Liens d'intérêts :** XH : Abbvie, ARARD, Arkopharma, Astalas, Bristol Myers Squibb, Ferring, Janssen, MSD, Nutricia, Pfizer, Sanofi, Takeda, Tillots. JF : Abbvie, Biogen, Ferring, Janssen, MSD, Takeda, Vifor. ■

## Références

Les références les plus importantes apparaissent en gras.

1. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, Rene E. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990 ; 98 : 811-8.
2. Brooke BN, Hoffmann DC, Swarbrick ET. Azathioprine for Crohn's disease. *Lancet* 1969 ; 20 : 612-4.
3. Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 : 1415-22.
4. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, et al. Treat to target: A proposed paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 1042-50.
5. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 1324-38.
6. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: An open randomised trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 660-7.
7. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): A cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015 ; 386 : 1825-34.
8. Oh EH, Oh K, Han M, et al. Early anti-TNF/immunomodulator therapy is associated with better long-term clinical outcomes in Asian patients with Crohn's disease with poor prognostic factors. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0177479.
9. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: A multicentre inception cohort study. *Lancet* 2017 ; 389 : 1710-8.
10. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 1295-301.
11. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH ; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease : results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007 ; 133 : 412-22.
12. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 463-8.
13. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016 ; 43 : 317-33.

- 14.** Bouguen G, Levesque BG, Pola S, Evans E, Sandborn WJ. Endoscopic assessment and treating to target increase the likelihood of mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 978-85.
- 15.** De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: A randomised trial. *Lancet* 2015 ; 385 : 1406-17.
- 16.** Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015 ; 148 : 938-47.
- 17.** Boschetti G, Laidet M, Moussata D, et al. Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 865-72.
- 18.** 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* 2018 ; 390 : 2779-89.
- 19.** Forbes A, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017 ; 36 : 321-47.
- 20.** Heida A, Knol M, Kobold AM, et al. Agreement Between Home-Based Measurement of Stool Calprotectin and ELISA Results for Monitoring Inflammatory Bowel Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 15 : 1742-9.
- 21.** Gower-Rousseau C, Sarter H, Savoye G, et al. Validation of the Inflammatory Bowel Disease Disability Index in a population-based cohort. *Gut* 2017 ; 66 : 588-96.
- 22.** Ghosh S, Louis E, Beaugerie L, et al. Development of the IBD Disk: A Visual Self-administered Tool for Assessing Disability in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2017 ; 23 : 333-40.
- 23.** de Jong MJ, van der Meulen-de Jong AE, Romberg-Camps MJ, et al. Telemedicine for management of inflammatory bowel disease (myIBD-coach): A pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2017 ; 390 : 959-68.