

 Département de Médecine Aiguë <b>Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques</b>	Date création V 1.0: 01.12.2020 Date version actuelle: 21.12.2020	Version  <b>3.0</b>
	Rédacteurs : Laura Wainstein, Sophie Restellini	Validé par : groupe Guidelines COVID, Sophie Restellini
<b>Traitement pharmacologique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et COVID-19</b>		

## **PROBLEMATIQUE**

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et la colite indéterminée. Elles se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif dont l'origine résulte de la combinaison complexe de facteurs environnementaux, associés à une susceptibilité génétique du patient et à une dérégulation du système immunitaire. Bien que souvent diagnostiquées entre 20 et 30 ans, les MICI peuvent survenir à tout âge et 25% des maladies se déclarent même à un âge pédiatrique.

Ces atteintes sont en constante progression et on estime actuellement que 10 millions de personnes sont touchées dans le monde, dont 3 millions en Europe. Les données suisses les plus récentes ont évalué que la prévalence s'élevait à 1 personne sur 250 dans notre pays [Schoepfer & Temperlib 2015].

Il existe cinq catégories de médicaments acceptées pour le traitement de base des MICI: les salicylés, les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs, les biothérapies et les antibiotiques. Toutes ont prouvé leur efficacité dans des indications spécifiques, mais il existe une grande variabilité d'efficacité selon les individus. Certains de ces médicaments peuvent augmenter le risque d'infections virales et bactériennes graves [Rahier et al. 2014, Kirchgerner et al. 2018], y compris la grippe et les pneumonies [Long et al. 2013, Tinsley et al. 2019], d'autres sont plus sélectifs et comportent un risque infectieux moindre.

La pathogenèse du syndrome respiratoire aigu sévère lié aux coronavirus implique une tempête de cytokines avec notamment des niveaux sériques élevés de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines notamment : interleukine 6 (IL-6), facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interféron  $\gamma$ , IL-1 et IL-12, et IL-8. Des niveaux plasmatiques plus élevés de cytokines IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, de protéine inductible par l'interféron- $\gamma$  (IP10), de protéine 1 chimio attractive des monocytes (MCP1), de protéine inflammatoire de macrophages (MIP1A) et de TNF- $\alpha$  ont été retrouvés chez les patients admis en unité de soins intensifs, avec une tempête cytokinique proportionnelle à la gravité de la maladie. L'IL-6 semble être l'une des cytokines clés à l'origine cette tempête inflammatoire, pouvant entraîner un dysfonctionnement accru des échanges gazeux sanguins alvéolo-capillaires [Conti et al. 2020, Chen et al. 2020, Zu et al. 2020].

## **RISQUE D'INFECTION A COVID-19 ET MICI**

On a initialement supposé que les patients atteints de MICI courraient un risque accru d'infection par le Covid-19. En effet, ce virus se lie aux cellules cibles par l'intermédiaire de l'angiotensinogène, une

monocarboxypeptidase exprimée par les cellules épithéliales du poumon, de l'intestin, du rein et des vaisseaux sanguins, mais également présente dans l'iléon terminal et le côlon en concentrations parmi les plus élevées de l'organisme. Or le système rénine-angiotensine est un médiateur de la fibrose dans les cultures de cellules humaines et l'expression de l'angioconvertase est accrue dans l'intestin enflammé des patients atteints de MICI [Garg et al.2020].

Malgré cela, la plupart des données disponibles actuellement ne suggèrent pas que l'infection à COVID-19 soit plus fréquente chez les patients atteints de MICI que dans la population générale. Une série de cas de 1918 patients atteints de MICI à Madrid en Espagne (dont 12 avec un diagnostic confirmé de COVID-19) a révélé que les patients atteints de MICI avaient une incidence cumulée de COVID-19 ajustée à l'âge de 4,9 cas pour 1000, soit nettement inférieur au taux d'incidence de la population générale (6,6 pour 1000). Les groupes français et italiens ont quant à eux publiés des données rapportant un taux d'incidence assez similaire à celui retrouvé dans la population générale [Allocca et al. 2020, Taxonera et al. 2020].

En ce qui concerne la mortalité due au COVID-19 chez les patients atteints de MICI, la cohorte espagnole rapportait un taux de mortalité similaire à celle de la population générale (OR 0,95, 95 % IC 0,84-1,06, p=0,36), alors que le taux de mortalité dans les cohortes françaises et italiennes étaient même plus faibles que dans la population générale (aucun décès chez les MICI contre 13 % dans la population générale) [Allocca et al. 2020, Taxonera et al. 2020].

Les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de l'infection au COVID-19 chez les patients atteints de MICI semblent globalement similaires à celles décrites dans la population générale. Cependant, certaines caractéristiques semblent plus fréquemment retrouvées dans les MICI. En effet, Taxonera et al. ont rapporté que la diarrhée était le symptôme prédominant de l'infection chez près de la moitié des patients atteints de MICI (42%), et pouvait être à tort interprétée comme une poussée de la maladie [Taxonera et al. 2020]. Les symptômes gastroentérologiques étaient toutefois moins fréquemment rapportés dans les autres séries, comme en Italie ou en Espagne (plutôt 15-21 %). [Bezzio et al. 2020, Rodriguez-lago et al.2020]

Une étude récente, basée sur un vaste registre international créé pour suivre l'évolution des patients atteints de MICI avec COVID-19 confirmé (SECURE-IBD « *Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease* »), a évalué 555 patients atteints de MICI : 161 ont dû être hospitalisés (31 %), 24 ont dû être admis aux soins intensifs (5 %) et 21 ont nécessité une ventilation assistée (4 %). Cette base de données a été approuvée et promue par les différentes sociétés expertes en MICI et les résultats sont accessible online : <https://covidibd.org>

Le registre SECURE-IBD a également permis d'identifier par régression logistique multivariée les facteurs de risque associés à une infection à COVID-19 grave, définie par une admission en unité de soins intensifs (USI), l'utilisation d'une ventilation mécanique et/ou un décès. Ces facteurs de risque comprenaient l'âge (aOR, 1,04 ; IC95%, 1,01-1,02) et le fait d'avoir au moins 2 comorbidités (aOR, 2,9 ; IC95 %, 1,1-7,8) [Brenner et al. 2020].

A l'heure actuelle, l'ensemble des données disponibles suggère que les patients atteints de MICI ne présentent pas de risque accru de développer une **issue défavorable** en lien avec la réponse immunitaire excessive et la tempête cytokinique caractéristique d'une infection sévère à Sars-Cov-2. Par conséquent le taux de mortalité semble similaire ou réduit chez ces patients par rapport à la population générale. Une explication possible de cette observation est aussi la forte adhésion de cette population aux mesures de protection. Cependant, les comorbidités associées aux MICI doivent toujours être prises en considération [Gubatan et al. 2020].

Certains experts pensent que le COVID-19 ne présenterait pas un risque accru pour les patients atteints de MICI sous traitements immunomodulateurs/suppresseurs. L'angioconvertase existe en effet sous forme cellulaire, mais également sous forme soluble, et des taux élevés d'angioconvertase ont été mesurés dans le plasma de patients atteints de MICI, avec des preuves d'une progression limitée de et d'une faible sensibilité à l'infection [Batlle et al.2020, Garg et al.2020]. La forme soluble de l'angioconvertase représenterait ainsi un site de liaison compétitif pour le SRAS-CoV-2, pouvant alors séquestrer le virus et empêcher sa liaison à sa forme de surface cellulaire [Ibrahim et al.2020, Neurath 2020]. D'autre part, il convient de noter que la suppression de la réponse inflammatoire induite par les cytokines effectrices dans les MICI, par exemple en utilisant des bloqueurs de cytokines, pourrait être bénéfique non seulement pour freiner l'inflammation muqueuse en cours mais aussi pour prévenir la pneumonie induite par COVID-19.

### **RISQUE ASSOCIÉ AUX TRAITEMENTS DES MICI**

Un aspect important de l'infection par le COVID-19 chez les patients MICI concerne le risque lié à leur traitement, car de nombreux patients sont traités par des immunomodulateurs/suppresseurs. Certains de ces traitements bloquent les signaux intracellulaires nécessaires à l'hôte pour combattre les agents pathogènes et augmentent ainsi en parallèle le risque infectieux. L'approche thérapeutique pour les patients atteints de MICI devrait donc considérer le risque d'infection virale par rapport au risque de récurrence de la maladie. Prenant en considération qu'il est difficile de quantifier les risques immédiats et à long terme d'une nouvelle maladie, en particulier au sein d'une population immunodéprimée [Margo et al. 2020].

Dès le début de la pandémie, la base de données internationale SECURE-IBD a permis d'étudier les conséquences du COVID-19 chez les patients pédiatriques et adultes atteints de MICI, y compris en ce qui concerne l'effet de leurs traitements. Dans l'ensemble, les données disponibles suggèrent que les patients atteints de MICI devraient continuer à prendre leur traitement immunomodulateur/suppresseur dans la vaste majorité des cas [Al-Ani et al. 2020, Taxonera et al. 2020].

Les stéroïdes semblent être une exception car ils sont connus pour augmenter le risque d'infections opportunistes et d'infections respiratoires comme la grippe, la pneumonie et les infections graves, et sont en général associés à un risque accru d'hospitalisation et de mortalité chez les patients atteints de MICI

[Dorrington et al. 2020]. Dans une étude multicentrique américaine portant sur 232 patients atteints de MICI avec un diagnostic de COVID-19, le risque de développer une forme sévère de COVID-19 était plus élevé dans une analyse non ajustée de 71 patients atteints de MICI qui avaient reçu des corticostéroïdes jusqu'à 3 mois avant le diagnostic de COVID-19 (30,98%) par rapport aux patients qui n'en avaient pas reçu (19,25%) (RR 1,60 ; 95% CI 1,01-2,57 ; P=0.04) [Singh et al 2020]. Cette augmentation de risque dépend aussi du stade de la maladie : les stéroïdes au moment de l'infection, avant le début de la tempête cytokinique, peuvent avoir des effets délétères sur la clairance virale ou la réponse immunitaire, alors que chez les patients gravement malades, ils peuvent jouer un rôle dans l'atténuation d'une réponse hyperimmune [Ungaro et al. 2020].

Le registre SECURE-IBD a également permis d'évaluer le risque spécifiquement lié au traitement et a confirmé que les corticostéroïdes systémiques (aOR 6,9, 95% CI 2,3-20,5) et l'utilisation de sulfasalazine ou de 5-aminosalicylate (aOR 3,1, 95% CI 1,3-7,7) étaient considérés comme des facteurs de risque de COVID-19 grave chez les patients atteints de MICI. En revanche, les antagonistes du TNF- $\alpha$  et autres biologiques plus spécifiques, comme les anti-intégrines et anti-interleukines, n'étaient pas associés à une infection à COVID-19 grave [Brenner et al. 2020]. Une seconde étude tirée de la même base de données a permis de détailler l'association des médicaments utilisés dans les MICI et de leurs combinaisons sur le risque d'effets indésirables dans l'infection à COVID-19, en particulier l'impact d'un anti-TNF en monothérapie par rapport à une thérapie combinée avec une thiopurine (combothérapie), ainsi qu'à explorer plus avant l'effet de la mésalazine/sulfasalazine sur le risque de développer une infection à COVID-19 grave [Ungaro et al. 2020]. 1439 cas provenant de 47 pays ont été inclus (âge moyen 44,1 ans, 51,4% d'hommes). Au total, 112 patients (7,8 %) avaient une infection à COVID-19 sévère. Une analyse multivariée a démontré que les anti-TNF $\alpha$  n'étaient pas associés de manière significative à une infection grave (aOR 0,69, IC95% 0,43 à 1,10), tout comme l'utilisation d'antagonistes des IL-12/23 ou des anti-intégrines en monothérapie (aOR 0,98, IC95 % 0,12 à 8,06 et aOR 2,42, IC95% 0,59 à 9,96, respectivement). L'association d'un anti-TNF $\alpha$  et d'une thiopurine (aOR 4,01, IC95% 1,65 à 9,78) était toutefois associée à un risque accru de COVID-19 grave. L'utilisation de mésalazine/sulfasalazine semblait représenter un risque accru (aOR 1,70, IC95 % 1,26 à 2,29), avec toutefois des résultats moins concluants et avec comme facteur confondant probable le fait que ce type de traitement est habituellement administré à des patients avec une RCH plus âgées et polymorbides [Ungaro et al. 2020].

Les données de SECURE-IBD ont révélé que des cas de COVID-19 graves ont également été observés chez les patients atteints de MICI recevant du tofacitinib, seul inhibiteur des janus kinases (JAK) actuellement accepté dans le traitement de la RCH. Toutefois le nombre de cas de patients sous tofacitinib enregistrés dans SECURE-IBD (55 au 15/12/2020) était faible [Brenner et al. 2020, Nakasea et al. 2020, Magro et al. 2020].

Une autre étude de cohorte prospective observationnelle conduite en Italie a consécutivement recruté 79 patients MICI avec une infection à COVID-19 confirmée. L'âge > 65 ans (p=0,03), le diagnostic de RCH (p=0,03), une MICI active cliniquement (p=0,003) et un score de comorbidité de Charlson >1 (p=0,04) étaient associés de manière significative à la pneumonie COVID-19 et à un risque de décès augmenté, alors que les traitements des MICI (corticostéroïdes, thiopurines, anti-TNF, vedolizumab) ne l'étaient pas [Bezzio et al 2020].

## **RECOMMANDATIONS ACTUELLES ET PISTES DE RECHERCHE SUR MICI ET COVID-19**

Le consensus actuel est que le fait d'avoir une MICI ne constituerait pas en soi un facteur de risque de la maladie à COVID-19. Le risque serait lié principalement à l'âge et aux comorbidités, comme pour la population générale, ainsi qu'à l'utilisation de traitements spécifiques comme les corticostéroïdes ou le tofacitinib. L'analyse des données issues de la base SECURE-IBD suggère que les traitements biologiques pourraient même avoir un effet protecteur contre le développement d'une infection sévère à COVID-19.

Les experts recommandent donc que les patients atteints de MICI continuent à prendre leurs traitements pendant la pandémie (à quelques exceptions près). Toutes les recommandations actuelles émises par les sociétés savantes spécialisées dans la prise en charge des MICI (*ECCO : European Crohn's and Colitis Organization ; IOIBD: International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease; AGA: American Gastroenterological Association ; Chinese IBD Society*) soutiennent la poursuite du traitement tant que le patient n'a pas contracté le SRAS-CoV-2 et développé d'infection à COVID-19.

Chez certains patients à haut risque (plus âgés et/ou présentant des comorbidités multiples) et étant en rémission sous combothérapie (anti-TNF $\alpha$  et thiopurine), le passage à une monothérapie est suggéré par certains auteurs [Ungaro et al. 2020].

Une étude rétrospective comparant le taux d'adhésion aux médicaments biologiques a montré que l'adhésion est passée de 84,6 % en 2019 à 73,6 % pendant la crise COVID-19 de 2020. Une non-adhésion thérapeutique peut par contre avoir des conséquences dramatiques car elle s'associe à un risque élevé de perte de réponse aux traitements biologiques, à un taux d'hospitalisation plus élevé et à une augmentation des coûts de la santé [Singh et al. 2020].

Chez les patients positifs au Sars-CoV-2, les recommandations semblent un peu moins homogènes concernant la conduite à tenir avec les différentes classes thérapeutiques, en dehors des corticostéroïdes qu'il est préconisé de limiter voire arrêter [Sultan et al. 2020, Magro et al. 2020, Rubin et al.2020].

Les experts suggèrent de reporter toute intervention élective ou non urgente (endoscopie et chirurgie)[Sultan et al. 2020].

Le tableau ci-dessous résume les principales recommandations concernant les traitements pharmacologiques émises par l'ECCO (Magro et al. 2020) et l'IOIBD :

<b>Chez les patients ne présentant pas de symptômes évocateurs d'une infection à COVID-19 (non testés ou testés négatif)</b>	<b>Chez les patients positifs à SARS-CoV-2 (symptomatiques ou asymptomatiques)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuer les immunomodulateurs, les produits biologiques, les inhibiteurs des JAK</li> <li>• Réduire les corticostéroïdes dans la mesure du possible</li> <li>• Continuer les infusions IV dans un centre spécialisé chaque fois que possible</li> <li>• Ne pas réduire la dose des immunomodulateurs ou des biologiques pour prévenir l'infection</li> <li>• Ne pas remplacer l'infliximab par l'adalimumab chez un patient stable, à moins qu'il ne soit pas possible de lui administrer par voie IV</li> <li>• Ne pas supposer que les patients atteints de MICI sont plus à risque d'être infectés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne pas poursuivre l'administration de prednisonne à des doses &gt; 20 mg/j</li> <li>• Arrêter les thiopurines (azathioprine/mercaptopurine)</li> <li>• Arrêter l'azathioprine en combinaison avec un anti-TNF</li> <li>• Arrêter les inhibiteurs des JAK</li> <li>• Arrêter les traitements par mésalazine</li> <li>• Reporter l'administration des produits biologiques jusqu'à ce que le test PCR par écouvillonnage nasopharyngien soit négatif.</li> </ul>
<p><b>Chez les patients en poussée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tester tous les patients pour le SRAS-CoV-2</li> <li>• Traitez les MICI actives conformément aux lignes directrices standard, comme avant la pandémie</li> </ul>	
<p><b>Procédures</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reporter toute intervention (endoscopie ou chirurgie) non urgente</li> </ul>	

Certains groupes d'experts ont en outre réalisé un résumé des considérations thérapeutiques et proposé des lignes directrices selon la sévérité de la MICI et de l'infection COVID-19, principalement basé sur des avis d'experts et des recommandations publiées par des organismes professionnels [Allez et al. 2020]. D'autres ont également émis des recommandations sur les modalités de reprise des traitements des MICI chez les patients dont l'infection à Covid-19 avait nécessité leur arrêt [Siegel et al. 2020].

Bien qu'il existe des essais cliniques actifs utilisant des immunothérapies pour traiter la tempête inflammatoire typique de l'infection à COVID-19 sévère, aucun de ces médicaments n'est actuellement approuvé pour la prise en charge des MICI et les résultats de ces essais sont tous toujours en cours [Sultan et al. 2020]. Notons que dans la base de données des essais cliniques [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), nous retrouvons (en date du 15 décembre 2020) 7 essais cliniques concernant les MICI dans le COVID-19, mais aucun d'entre eux n'impliquent l'évaluation des bénéfices ou des risques d'un ou d'une combinaison de traitements pharmacologiques des MICI.

## REFERENCES

- Al-Ani AH, Prentice RE, Rentsch CA, et al. Review article: prevention, diagnosis and management of COVID-19 in the IBD patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:54–72.
- Allez M, Fleshner P, Geary G et al. Care of the Patient With IBD Requiring Hospitalisation During the COVID-19 Pandemic. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020, S774–S779.  
doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa150
- Allocca M, Fiorino G, Zallot C, et al. Incidence and patterns of COVID-19 among inflammatory bowel disease patients from the Nancy and Milan cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2134–5. 28.
- An P, Ji M, Ren H, et al. Prevention of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease in Wuhan, China. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. Doi: 10.1016/S2468-1253(20)30121–7.
- Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond)* 2020;134:543–5.
- Bezzio C, Saibeni S, Variola A, et al. Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study. *Gut* 2020;69:1213–7.
- Brenner EJ, Ungaro RC, Colombel JF, Kappelman MD. SECURE-IBD database public data update. <https://covidibd.org/current-data/>, consulté le 15/12/2020
- Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology* 2020;159:481–91.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507e513.
- Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(1):1.
- Dorrington AM, Selinger CP, Parkes GC, et al., The historical role and contemporary use of corticosteroids in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2020. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa053.
- Garg M, Royce SG, Tikellis C, et al. Imbalance of the renin-angiotensin system may contribute to inflammation and fibrosis in IBD: a novel therapeutic target? *Gut* 2020;69:841–51.
- Gubatan J, Levitte S, Balabanis T, et al. SARS-CoV-2 testing, prevalence, and predictors of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease in Northern California. *Gastroenterology* 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.009.
- Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elshahat ME, Elfiky AA. COVID-19 spikehost cell receptor GRP78 binding site prediction. *J Infect* 2020;80:554–62.
- Jacobs J, Clark-Snustad K, Lee S. Case report of a SARS-CoV-2 infection in a patient with ulcerative colitis on tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Jun 18;26(7):e64.
- Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2018;155:337–46.
- Long MD, Martin C, Sandler RS, et al. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:240–8.
- Magro E, Rahier J-F, Abreu C et al. Inflammatory Bowel Disease Management During the COVID-19 Outbreak: The Ten Do's and Don'ts from the ECCO-COVID Taskforce F. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020, S798–S806 doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa160.
- Nakasea H, Matsumoto T, Matsuura M et al. Expert Opinions on the Current Therapeutic Management of Inflammatory Bowel Disease during the COVID-19 Pandemic: Japan IBD COVID-19 Taskforce, Intractable Diseases, the Health and Labor Sciences Research. *Digestion* 9 DOI: 10.1159/000510502.

Neurath MF. Covid-19 and immunomodulation in IBD. *Gut* 2020;gut:jnl-2020–321269. Doi: 10.1136/gutjnl-2020–321269.

Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443–68.

Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY, Cohen RD. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: Expert Commentary. *Gastroenterology* 2020; 159: 350-357.

Rodriguez-Lago I, de la Picina PR, Elorza A, et al. Characteristics and prognosis of patients with inflammatory bowel disease during the SARS-CoV-2 pandemic in the Basque Country (Spain). *Gastroenterology* 2020;159:781–3.

Schoepfer A & Temperlib R. Que savoir des maladies inflammatoires du tube digestif? *SWISS MEDICAL FORUM – FORUM MÉDICAL SUISSE* 2015;15(40):898–902.

Siegel CA, Christensen B, Asher Kornbluth A et al. Guidance for Restarting Inflammatory Bowel Disease Therapy in Patients Who Withheld Immunosuppressant Medications During COVID-19. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020, S769–S773.

Singh S, Khan A, Chowdhry M, et al. Risk of severe COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease in United States. A multicenter research network study. *Gastroenterology*, 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.003.

[Sultan](#) K, Mone A, [Durbin](#) L et al. Review of inflammatory bowel disease and COVID-19. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct 7;26(37):5534-5542.

Taxonera C, Sagastagoitia I, Alba C, et al. 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:276-283.

Ungaro RC, Brenner EJ, Geary RB et al. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut* 2020;0:1–8. doi:10.1136/gutjnl-2020-322539.

Tinsley A, Navabi S, Williams ED, et al. Increased risk of influenza and Influenza-Related complications among 140,480 patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:369–76.

Weisshof R, Aharoni Golan M, Sossenheimer PH, et al. Real-World experience with tofacitinib in IBD at a tertiary center. *Dig Dis Sci* 2019;64:1945–51.

Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, Long MD, Chan G, Pedersen RD, et al. Herpes zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(10):2258–65.

Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420e422.