

Les limites de l'optimisation des anti-TNF

Optimization limits of anti TNF treatment

Léa Brichet
Pauline Veyrard
Xavier Roblin

Hôpital Nord, service de gastro-entérologie, 42000 Saint-Étienne

@ Correspondance : X. Roblin
xavier.roblin@chu-st-etienne.fr

▼ Résumé

Les anti-TNF font désormais partie des traitements-clés des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Cependant, on observe une perte de réponse clinique aux anti-TNF, primaire ou secondaire, notamment en lien avec des phénomènes immunogènes et inflammatoires. L'optimisation permet une épargne thérapeutique, est rentable en termes de coûts de santé, sans surrisques notamment infectieux, mais n'est pas efficace chez tous les patients. La pharmacocinétique, s'appuyant sur les dosages des taux résiduels et des anticorps anti-TNF, permet de guider la prise en charge de ces patients. Les meilleurs candidats à l'optimisation de leur traitement anti-TNF, par augmentation de dose ou réduction de l'intervalle entre les injections, sont ceux ayant des taux résiduels bas sans anticorps. En revanche, chez les patients ayant des taux élevés d'anticorps, il sera préférable de switcher d'anti-TNF et/ou d'ajouter un traitement immunosuppresseur. Il reste encore plusieurs paramètres à définir plus précisément afin de guider l'optimisation et d'obtenir une prise en charge personnalisée, notamment les objectifs des taux résiduels d'anti-TNF pour chaque molécule.

• **Mots clés** : anti-TNF, optimisation, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique

▼ Abstract

Anti-TNF treatments have become one of the key therapies for inflammatory bowel diseases. However, there is a loss of clinical response to anti-TNF, primary or secondary, especially in connection with immunogenic and inflammatory causes. Optimization allows therapeutic savings, is profitable in terms of health costs, without infectious over-risks, but is not effective in all patients. Pharmacokinetics, based on residual dose and anti-TNF antibodies, is used to guide the management of these patients. The best candidates for optimizing their anti-TNF treatment, by increasing the dose or reducing the interval between injections, are those with low residual levels without antibodies. In contrast, in patients with high levels of antibodies, it will be preferable to switch on anti-TNF and/or to add immunosuppressive therapy. There are still several parameters to define more precisely in order to guide the optimization and to obtain a personalized support, in particular the objectives of the residual levels of anti-TNF for each molecule.

• **Key words**: anti-TNF, optimization, Crohn's disease, Ulcerative colitis

Introduction

En 2019, l'utilisation des anti-TNF est devenue majeure dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) tant dans la maladie de Crohn (MC) que dans la rectocolite hémorragique (RCH). Plus de la moitié des

malades bénéficieront à long terme de l'introduction d'un traitement par anti-TNF [1, 2].

Leur efficacité a été clairement démontrée dans des essais pivots et actuellement trois molécules sont

Pour citer cet article : Brichet L, Veyrard P, Roblin X. Les limites de l'optimisation des anti-TNF. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 598-604. doi : 10.1684/hpg.2019.1796

Abréviations

ADA	adalimumab
AMM	autorisation de mise sur le marché
IFX	infliximab
MICI	maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MC	maladie de Crohn
RCH	rectocolite hémorragique

disponibles : l'adalimumab (ADA) et l'infliximab (IFX), qui ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la RCH et la MC, et le golimumab qui a l'AMM uniquement dans la RCH [3].

Parmi les patients traités par anti-TNF, environ 20 % ne seront pas répondeurs primaires.

Chez les patients ayant une réponse initiale aux anti-TNF, une perte de réponse ou une intolérance peut survenir au cours du traitement. La perte d'efficacité clinique est d'environ 13 % par an pour l'IFX [3] et 20 % par an pour l'ADA [4].

Même si de nouvelles molécules en cours d'essais sont attendues dans les années à venir, il faut garder en mémoire qu'il s'agit de maladies chroniques, non résolues par la chirurgie (notamment dans la MC), touchant le plus souvent des patients jeunes, parfois avec des présentations sévères d'emblée. Il paraît donc logique, avant de changer de classe, d'optimiser le traitement en cours.

Dans l'attente de nouvelles biothérapies et en vue d'une épargne thérapeutique, l'utilisation des anti-TNF jusqu'à « épuisement » en passant par leur optimisation paraît logique [2].

/// L'optimisation du traitement anti-TNF a pour but de prévenir ou retarder les changements de biothérapie pour des maladies chroniques, non résolues par la chirurgie, touchant le plus souvent des patients jeunes avec parfois avec des présentations sévères d'emblée ///

Selon quelles modalités optimiser ?

En premier lieu, devant une perte de réponse clinique il faut s'assurer de la réalité de la poussée inflammatoire de la MICI à l'aide d'examens objectifs biologiques (CRP, calprotectine fécale...) et/ou morphologiques (endoscopies, IRM...). En effet, il ne faut pas négliger une autre cause responsable de la symptomatologie clinique telle qu'une inobservance thérapeutique, une sténose fibreuse, un cancer, des troubles fonctionnels intestinaux, une ischémie, une infection virale (CMV) ou bactérienne (*Clostridium difficile*).

En cas de perte de réponse clinique avérée, quatre options thérapeutiques sont envisageables : optimiser le

traitement anti-TNF actuel, ajouter un immunosuppresseur, changer d'anti-TNF, changer de classe thérapeutique.

L'optimisation peut se faire selon deux moyens :

– Augmenter la posologie de l'anti-TNF : jusqu'à 10 mg/kg/8 semaines pour l'IFX, 80 mg/14 jours pour l'ADA, 100 mg/4 semaines pour le golimumab. Au-delà de ces doses, le cadre de l'autorisation de mise sur le marché est dépassé et ce choix devra être discuté lors de réunions de concertation.

– Raccourcir l'intervalle entre les injections (notamment en cas d'effet « fin de dose ») : toutes les quatre semaines pour l'IFX, hebdomadaire pour l'ADA.

/// L'optimisation peut se faire par l'augmentation de la posologie de l'anti-TNF ou par la diminution de l'intervalle entre les injections ///

On peut également proposer une optimisation associant une augmentation des doses à une diminution de l'intervalle entre les injections.

Les limites de l'optimisation en termes de doses et d'intervalle à respecter entre les injections ont été étudiées. On peut utiliser sans risque de l'ADA 80 mg/semaine [5] alors que l'optimisation de l'IFX à 20 mg/kg/4 semaines est responsable d'un sur-risque de survenue d'infection grave [6]. Cependant, ces schémas d'optimisation haute dose qui sont issus d'études rétrospectives, comportant des limites méthodologiques, doivent être discutés au cas par cas avec des experts de centres de référence. Il est indispensable de raisonner en disposant des résultats des dosages pharmacocinétiques des molécules.

En ce qui concerne ces modalités d'optimisation, est-il préférable de raccourcir l'intervalle entre les injections et/ou d'augmenter la posologie de l'anti-TNF ?

Aucune étude n'a à ce jour pu démontrer la supériorité d'une stratégie sur l'autre.

Dans le travail de Kopylov *et al.*, une réponse précoce à l'optimisation est survenue chez 69 % des patients du groupe IFX toutes les six semaines et 67 % du groupe IFX double dose (différence non significative). La réponse était maintenue pendant douze mois chez 40 % des patients, contre 29 % des patients respectivement (différence non significative) [7].

/// Aucune étude n'a à ce jour pu démontrer la supériorité d'une stratégie d'optimisation, par diminution de l'intervalle entre les injections ou par augmentation de la posologie de l'anti-TNF ///

La reprise de la séquence et des posologies d'induction de l'anti-TNF est une alternative à l'optimisation qui peut être envisagée chez les patients en perte de réponse.

En effet, une étude ne trouve aucune différence significative à 12 mois et à 24 mois entre les stratégies de réinduction ou d'optimisation de l'anti-TNF ($p = 0,27$ et $p = 0,31$) [8]. Cependant, le coût de la réinduction des anti-TNF était significativement inférieur ($p < 0,001$) à celui du raccourcissement des intervalles de dose, avec une économie de 63,3 % (IC 95 % [0,0,84,92][0,84,92][0,0,84,92][84,0][84,0,92,0][84,92,0][84,0,92,0]) [8]. La reprise de l'induction pourrait être envisagée en première intention car elle est aussi efficace et moins coûteuse que la stratégie d'optimisation de dose. Cependant, la méthodologie de l'étude et l'absence de randomisation ne permettent pas d'en déduire des recommandations.

La reprise de la séquence et des posologies d'induction de l'anti-TNF est une alternative à l'optimisation qui peut être envisagée chez les patients en perte de réponse

Optimiser pour quels résultats ?

Chez les non-répondeurs primaires, soit environ 20 % des patients, plusieurs mécanismes sont évoqués : immuno-génicité précoce, taux sanguins insuffisants pour contrôler une inflammation tissulaire importante, voie de signalisation/d'action bloquée non optimale. Afin de rétablir une réponse clinique, une stratégie proactive doit identifier précocement les patients pour adapter rapidement leur traitement.

Sur la base de la pharmacocinétique des anti-TNF, les patients ayant des taux résiduels bas d'anti-TNF et des taux faibles d'anticorps sont les meilleurs candidats pour l'optimisation. Les taux résiduels sanguins seuils idéaux seraient de 3 à 7 µg/mL pour l'IFX [9] et de 5 à 10 µg/mL pour l'ADA [10]. Cependant, des recommandations nord-américaines récentes proposent une cible seuil de 5 µg/mL pour l'IFX et de 7,5 µg/mL pour ADA.

Sur la base de la pharmacocinétique des anti-TNF, les patients ayant des taux résiduels bas d'anti-TNF et des taux faibles d'anticorps sont les meilleurs candidats pour l'optimisation

En ce qui concerne le golilumab, nous ne disposons pour l'instant d'aucune donnée validée permettant de guider l'optimisation et de déterminer des taux résiduels seuils. D'après les études déjà menées, tout comme les autres anti-TNF, un taux thérapeutique sanguin minimal semble nécessaire afin d'obtenir une réponse clinique. Le golilumab semble par ailleurs moins immunogène que l'IFX et l'ADA [11-13]. Deux études prospectives sont actuellement en cours afin de répondre à ces questions (GOLILOR, IN-TARGET).

La réponse clinique à une optimisation des anti-TNF en situation de perte de réponse est rapide dans 70 % à 80 % des cas [7, 14, 15]. Dans l'essai ACCENT I, l'optimisa-

tion de l'IFX à 10 mg/kg permettait de contrôler les symptômes chez 60 % des patients à deux semaines [16]. Il en est de même avec l'ADA puisque l'intensification thérapeutique à une injection hebdomadaire permettait d'obtenir une rémission clinique chez 58 % des patients après quatre semaines dans l'étude CHARM [17].

On sait cependant que la moitié des patients en rémission clinique ont des lésions endoscopiques [18]. L'obtention de la cicatrisation muqueuse apparaît comme un enjeu thérapeutique supplémentaire car elle est associée à une rémission clinique prolongée, à un moindre recours à des traitements immunosuppresseurs, corticoïdes ou chirurgicaux, à une diminution du nombre d'hospitalisations et du risque de survenue d'un cancer colorectal [19].

L'association décrite entre les taux d'anti-TNF sériques et l'obtention d'une cicatrisation muqueuse [20] soutient l'intérêt de l'optimisation des anti-TNF au-delà de la simple réponse clinique.

En revanche, les bons résultats immédiats de l'optimisation s'altèrent avec le temps. À moyen terme, la réponse clinique n'est maintenue que chez moins de 40 % des patients (figure 1) [7].

L'association décrite entre les taux d'anti-TNF sériques et l'obtention d'une cicatrisation muqueuse soutient l'intérêt de l'optimisation des anti-TNF au-delà de la simple réponse clinique

À quel prix optimiser ?

Une immunisation aux perfusions d'anti-TNF est observée chez 30 à 60 % des patients [21] notamment pour l'IFX. Il apparaît alors des anticorps de deux types : permanents ou transitoires. Les anticorps permanents, potentiellement responsables d'une perte d'efficacité clinique, surviennent surtout dans la première année de traitement. Les anticorps transitoires peuvent apparaître durant toute la durée du traitement et rarement associés à une perte de réponse [22, 23]. À taux significatif et persistant, les anticorps sont responsables d'une augmentation de la clairance du traitement anti-TNF, d'une perte de réponse clinique et de la survenue d'effets indésirables et d'une intolérance (effets indésirables cutanés et rhumatologiques, réaction aux perfusions...) [14].

Les anticorps permanents anti-TNF, potentiellement responsables d'une perte d'efficacité clinique, surviennent surtout dans la première année de traitement

Une prise en charge thérapeutique guidée par la pharmacocinétique est coût-efficace.

Elle permet une économie significative en termes de coûts de santé (hospitalisation, chirurgie, recourt à une

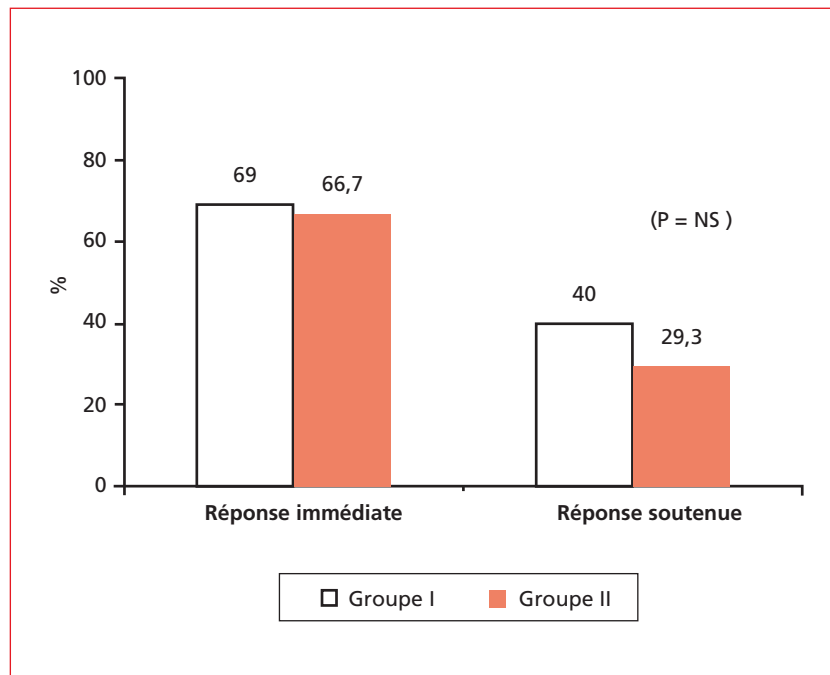


Figure 1 • Réponse à court et long terme à l'optimisation de l'infliximab après perte de réponse (d'après [7]) : groupe I (perfusions rapprochées) versus groupe II (augmentation de dose).

corticothérapie) sans perte d'efficacité clinique [8, 24]. Cette prise en charge permet d'éviter une optimisation à tort des patients, qui ne vont en avoir aucun bénéfice clinique voire des conséquences délétères. Ainsi l'optimisation des anti-TNF chez des patients ayant déjà des taux thérapeutiques ou supra-thérapeutiques expose au risque d'infections graves. Il a été montré que chez les patients recevant un traitement par IFX haute dose, une interruption de traitement était nécessaire chez 7,3 % des patients en raison d'événements indésirables notamment infectieux avec un taux d'infection grave de 7,41 événements par 100 années-patients [6].

/// La prise en charge thérapeutique guidée par la pharmacocinétique permet une économie significative en termes de coûts de santé (hospitalisation, chirurgie, recourt à une corticothérapie) sans perte d'efficacité clinique ///

Les échecs de l'optimisation

L'optimisation n'est pas efficace chez tous les patients. De nombreux algorithmes s'aidant des dosages pharmacologiques des anti-TNF sont proposés (tableau 1).

En effet, en cas de taux résiduel bas mais en présence d'anticorps permanents [23] et élevés, il paraît plus logique d'ajouter un immunosuppresseur ou de changer d'anti-

TNF car dans ce cas l'optimisation n'aboutit qu'à moins de 20 % de réponse thérapeutique [25] (figures 2 et 3).

/// En cas de taux résiduel bas mais en présence d'anticorps permanents et élevés, il paraît plus logique d'ajouter un immunosuppresseur ou de changer d'anti-TNF ///

En cas d'ajout d'un immunosuppresseur, une normalisation de la pharmacocinétique associée à une réponse clinique est observée dans environ 50 % des cas (résultats disparates selon les études) [26, 27]. Du fait de la lenteur d'action des immunosuppresseurs (efficacité clinique après environ six mois de traitement), cette solution doit être proposée uniquement chez les patients ayant une maladie peu active sans facteurs de mauvais pronostic.

TABEAU 1 • Algorithme thérapeutique en cas de perte de réponse sous anti-TNF en fonction de la pharmacocinétique de la molécule (d'après [15]).

	Anticorps négatifs	Anticorps positifs
Taux résiduels élevés	Changer de classe thérapeutique	
Taux résiduels bas ou indétectables	Optimiser l'anti-TNF	Switcher vers un autre anti-TNF ou ajouter un immunosuppresseur

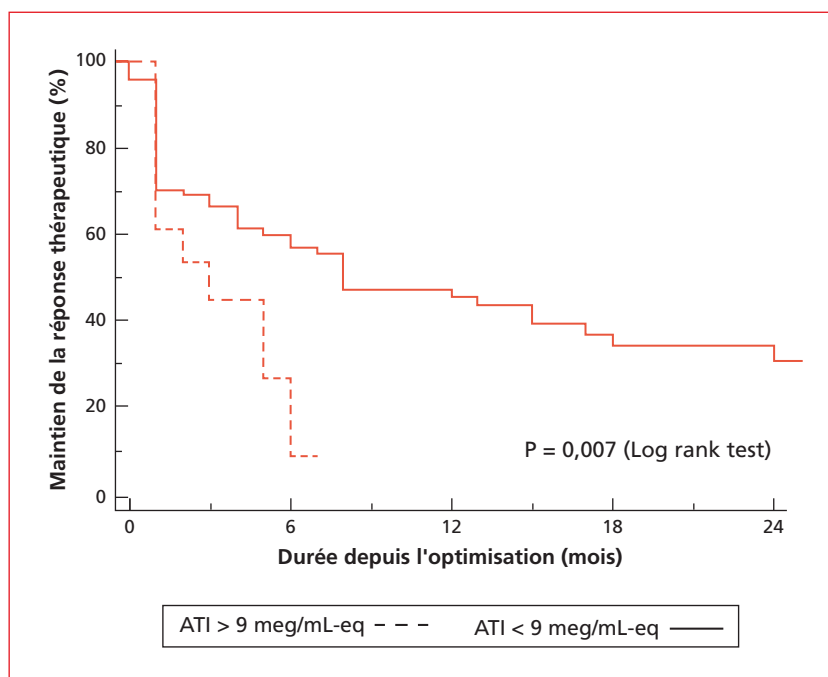


Figure 2 • Réponse à l'optimisation de l'IFX après perte de réponse en fonction du taux d'ATI (d'après [30]). ATI : anticorps anti-infliximab.

Dans cette même situation, un switch vers un autre anti-TNF donne une réponse chez environ 80 % des patients [7].

Un switch d'anti-TNF en combothérapie avec un immunosuppresseur obtient de meilleurs résultats que le switch seul en monothérapie. En effet, l'ajout de l'immunosuppresseur permet d'améliorer la pharmacocinétique défavorable de ces patients à fort risque de contracter des anticorps contre le second anti-TNF.

Ainsi dans une étude randomisée comparant switch d'anti-TNF seul *versus* switch avec immunosuppresseur, les taux de rechute à deux ans étaient significativement plus bas en cas de combothérapie (25 % *versus* 80 %), avec des résultats similaires sous IFX ou ADA [28].

Un switch d'anti-TNF en combothérapie avec un immunosuppresseur obtient de meilleurs résultats que le switch seul en monothérapie

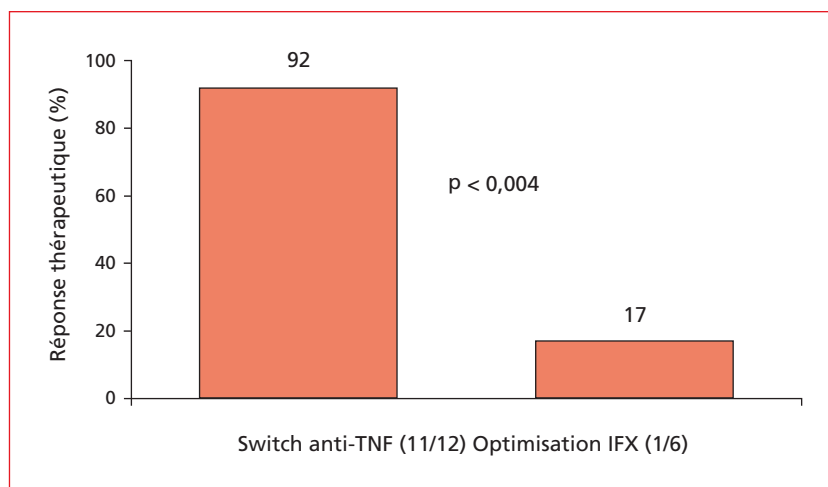


Figure 3 • Optimisation de l'IFX *versus* switch d'anti-TNF chez les patients ayant des anticorps anti-infliximab (d'après [14]).

TABEAU 2 • Répartition des patients en termes d'état clinique, à différents seuils d'infliximab ou d'adalimumab (d'après [29]).

Concentration sérique	% de patients sans rémission clinique	
	RCH	MC
Infliximab (µg/mL)		
≥ 1	32,7 %	19,7 %
≥ 3	16,6 %	11,8 %
≥ 5	10,1 %	6,7 %
≥ 7	3,6 %	4,5 %
≥ 10	2,8 %	3,5 %
Adalimumab (µg/mL)		
≥ 5	17,0	34,6 %
≥ 7,5	10,3	23,3%

RCH : rectocolite hémorragique. MC : maladie de Crohn.

Enfin en cas de taux résiduels thérapeutiques élevés, l'optimisation n'est pas justifiée car les taux de réponse clinique espérés sont seulement de l'ordre de 20 % [7, 24]. Dans ce cas, il est préférable de s'orienter vers un changement de classe thérapeutique permettant une réponse clinique durable dans plus de 80 % des cas [29].

■ ■ En cas de perte de réponse clinique et de taux résiduels thérapeutiques élevés, l'optimisation n'est pas justifiée ■ ■

La détermination du « bon » seuil thérapeutique fait encore débat et reste à définir. Certains auteurs évoquent que les taux seuils actuellement utilisés ne seraient pas assez élevés [29] (tableau 2).

Ainsi, les auteurs de ces études proposent de définir un seuil thérapeutique à 5 µg/mL pour l'IFX et 7,5 µg/mL pour l'ADA. Il est montré que l'optimisation chez ces patients ayant des taux sanguins déjà considérés comme thérapeutiques ne permet d'obtenir de réponse clinique que dans 25 % des cas [30, 31]. Il pourrait s'agir de patients ayant des taux sériques élevés d'anti-TNF avec une maladie très active, responsable de taux tissulaires d'anti-TNF bas et insuffisants pour neutraliser la production locale de TNF. En effet, dans l'étude ATLAS, il est mis en évidence dans 75 % des cas un décalage entre des taux sériques élevés d'anti-TNF et des taux tissulaires bas dans les lésions inflammatoires [31].

■ ■ Les seuils thérapeutiques proposés sont de 5 µg/mL pour l'infliximab et de 7,5 µg/mL pour l'adalimumab ■ ■

Conclusion

En 2019, il paraît plus que jamais indispensable d'utiliser au mieux et le plus longtemps possible les molécules



TAKE HOME MESSAGES

- Chez les patients ayant une réponse initiale aux anti-TNF, la perte d'efficacité clinique est d'environ 13 % par an pour l'infliximab et 20 % par an pour l'adalimumab.
- En cas de perte de réponse clinique avérée, quatre options thérapeutiques sont envisageables : optimiser le traitement anti-TNF actuel, ajouter un immunosuppresseur, changer d'anti-TNF, changer de classe thérapeutique.
- L'optimisation peut se faire par l'augmentation de la posologie de l'anti-TNF ou par la diminution de l'intervalle entre les injections.
- La reprise de la séquence et des posologies d'induction de l'anti-TNF est une alternative à l'optimisation qui peut être envisagée chez les patients en perte de réponse.
- Sur la base de la pharmacocinétique des anti-TNF, les patients ayant des taux résiduels bas d'anti-TNF et des taux d'anticorps faibles sont les meilleurs candidats pour l'optimisation.
- En cas de taux résiduel bas mais en présence d'anticorps permanents et élevés, il paraît plus logique d'ajouter un immunosuppresseur ou de changer d'anti-TNF.
- Un switch d'anti-TNF en combothérapie avec un immunosuppresseur obtient de meilleurs résultats que le switch seul en monothérapie.
- Des seuils thérapeutiques de 5 µg/mL pour l'infliximab et de 7,5 µg/mL pour l'adalimumab sont proposés.

dont nous disposons dans l'arsenal thérapeutique du traitement des MICI. Il est donc licite de proposer une optimisation des anti-TNF en cas de perte de réponse clinique.

En accord avec les recommandations ECCO (2014), il est conseillé d'utiliser le dosage des taux résiduels d'anti-TNF et leurs anticorps en cas de perte de réponse pour guider le choix thérapeutique.

Dans une démarche de prise en charge personnalisée, attentive aux coûts de santé et à la survenue d'effets indésirables, la pharmacocinétique est une aide précieuse afin d'identifier les patients les plus à même de bénéficier de l'optimisation thérapeutique de leur traitement anti-TNF. Le consensus national français propose un monitoring pharmacocinétique dans les algorithmes de prise en charge de la MC et RCH modérée à sévère (2015 et 2016).



Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Allez M, Karmiris K, Louis E, *et al.* Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis* 2010 ; 4 : 355-66.
- 2 • Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, *et al.* The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : Current management. *J Crohns Colitis* 2010 ; 4 : 28-62.
- 3 • Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease : a review. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 760-7.
- 4 • Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease : a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 674-84.
- 5 • Bouguen G, Laharie D, Nancey S, *et al.* Efficacy and safety of adalimumab 80 mg weekly in luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 1047-53.
- 6 • Hendler SA, Cohen BL, Colombel JF, *et al.* High-dose infliximab therapy in Crohn's disease: Clinical experience, safety, and efficacy. *J Crohns Colitis* 2015 ; 9 : 266-75.
- 7 • Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, *et al.* The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 33 : 349-57.
- 8 • Srinivasan A, Vasudevan A, McFarlane A, *et al.* Anti-TNF Re-induction Is as Effective, Simpler, and Cheaper Compared With Dose Interval Shortening for Secondary Loss of Response in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2018 ; 12 (3) : 280-8.
- 9 • Ordas I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 10 : 1079-87.
- 10 • Baert F, Vande Casteele N, Tops S, *et al.* Prior response to infliximab and early serum drug concentrations predict effects of adalimumab in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40(11-12) : 1324-32.
- 11 • Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, *et al.* Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 85-95.
- 12 • Harzallah I, Rigail J, Roblin X, *et al.* Golimumab pharmacokinetics in ulcerative colitis: A literature review. *Ther Adv Gastroenterol* 2017 ; 10(1) : 89-100.
- 13 • Van de Casteele N, Khanna R. Therapeutic drug monitoring of golimumab in the treatment of ulcerative colitis. *Pharm Res* 2017 ; 34 : 1556-63.
- 14 • Afif W, Loftus EV, Jr., Faubion WA, *et al.* Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 1133-9.
- 15 • Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco, *et al.* Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in IBD. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109 : 1250-6.
- 16 • Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1541-9.
- 17 • Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, *et al.* Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease : the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 52-65.
- 18 • Peyrin-Biroulet L, Loftus Jr EV, Colombel JF. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 289-97.
- 19 • Dulai PS, Levesque BG, Feagan BG. Assessment of mucosal healing in inflammatory bowel disease: Review. *Gastrointest Endosc* 2015 ; 82 : 246-55.
- 20 • Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, *et al.* Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 (1) : 80-84.
- 21 • Kennedy NA, *et al.* Clinical effectiveness, safety and immunogenicity of anti-TNF therapy in Crohn's disease: 12-month data from the PANTS study. *DDW* 2017.
- 22 • Vande Casteele N, Gils A, Singh S, *et al.* Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 962-71.
- 23 • Ungar B, Chowder Y, Yavzori M, *et al.* The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut* 2014 ; 63 : 1258-64.
- 24 • Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, *et al.* Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: A randomised, controlled trial. *Gut* 2014 ; 63 : 919-27.
- 25 • Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, *et al.* Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: A prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 2568-76.
- 26 • Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, *et al.* Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 : 444-7.
- 27 • Leclerc M, Paul S, Roblin X. *Cinétiques des ATI prédict la perte de réponse clinique au cours des MICI*. In: JFHOD. Paris, 2014 : 479.
- 28 • Roblin X, Paul S, Nancey S, *et al.* Interest in the Addition of Azathioprine (AZA) to the Switch of Anti-TNF in IBD Patients in Clinical Relapse with Undetectable Anti-TNF trough Levels and Anti-Drug Antibodies : A Prospective Randomized Trial. *DDW* 2018.
- 29 • Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, *et al.* American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017 ; 153 : 835-857.
- 30 • Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, *et al.* Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 522-30.
- 31 • Yarur AJ, Jain A, Sussman DA, *et al.* The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut* 2016 ; 65 : 249-55.