

## À PROPOS DES AUTEURS



### **Davide De Marco, M.D.**

Le Dr Davide De Marco est en cinquième année de résidence en gastro-entérologie et hépatologie à l'Université McGill. Il a achevé ses études de médecine à l'Université McGill en 2020 et sa résidence en médecine interne dans la même université en 2023. Il suivra une année supplémentaire de formation spécialisée en MII au Beth Israel Deaconess Medical Center en 2025 et il s'intéresse à de nombreux aspects cliniques de la gastro-entérologie, dont les maladies inflammatoires de l'intestin.

**Affiliations de l'auteur :** Centre pour les maladies inflammatoires de l'intestin, Division de gastro-entérologie, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Montréal, Québec, Canada



### **Waqqas Afif, M.D., M.Sc. (Epi), FRCPC**

Le Dr Afif a accompli ses études de médecine (2003), sa formation en médecine interne et en gastro-entérologie à l'Université McGill. Il a ensuite bénéficié d'une bourse de recherche supplémentaire spécialisée en MII à la Mayo Clinic de Rochester (Minnesota). Il est retourné à McGill pour obtenir une maîtrise en sciences (épidémiologie) et fait partie du personnel du Centre de santé de l'Université McGill depuis 2009. Actuellement, il est professeur agrégé de médecine dans la division de gastro-entérologie et la division d'épidémiologie clinique. Il est également directeur de la division de gastro-entérologie et d'hépatologie de l'Université McGill et du Centre de santé de l'Université McGill.

**Affiliations de l'auteur :** Centre pour les maladies inflammatoires de l'intestin, Division de gastro-entérologie, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Montréal, Québec, Canada

# La SCSM proactive a-t-elle encore un rôle à jouer dans les MII : examen de la documentation

**Davide De Marco, M.D.,  
Waqqas Afif, M.D., M.Sc. (Epi), FRCPC**

## Introduction

La gestion des agents biologiques dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) est complexe en raison de la variabilité interindividuelle et intra-individuelle de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique. Il existe des différences importantes dans l'absorption et le métabolisme des médicaments en fonction de divers facteurs, notamment les intervalles d'administration, la voie d'administration, le sexe, le poids corporel, les taux d'albumine, l'inflammation, l'immunogénicité, les variations génétiques et les autres traitements concomitants.<sup>1</sup> Les hommes et les personnes dont le poids corporel est plus important présentent une clairance accrue des médicaments, et certains agents biologiques sont plus immunogènes que d'autres. De plus, la présence d'une inflammation importante, confirmée par des taux élevés de protéine C réactive et de faibles taux d'albumine, augmente également la clairance des médicaments et est associée à de plus mauvais résultats cliniques.<sup>2,3</sup>

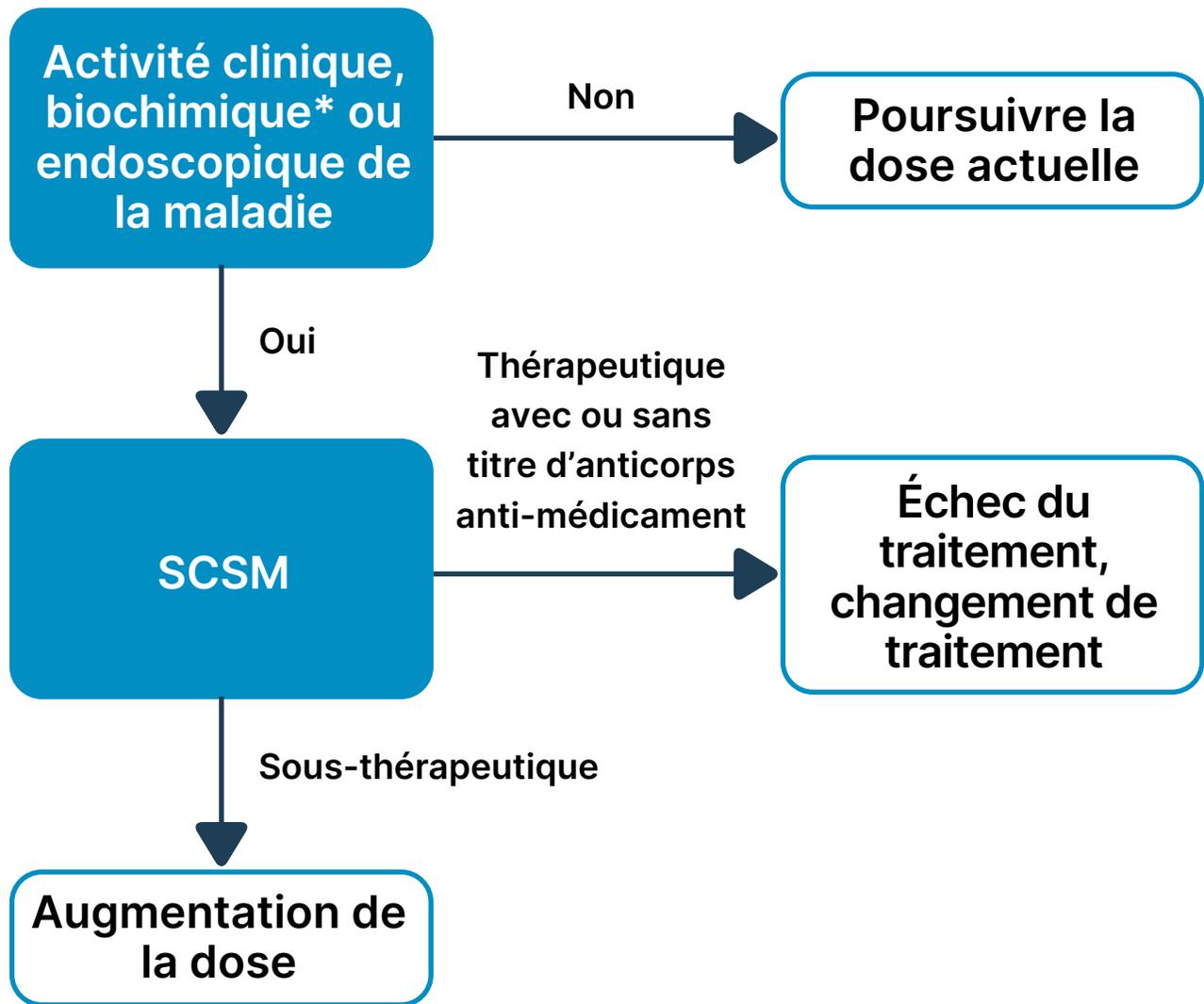
La surveillance thérapeutique des médicaments, ou surveillance des concentrations sériques des médicaments (SCSM), peut être utile pour ajuster la dose de certains agents biologiques chez les patients atteints de MII. En mesurant les concentrations de médicaments et en dépistant la formation d'anticorps, la SCSM permet aux médecins d'évaluer et d'optimiser la réponse aux médicaments. À l'aide de ces valeurs, les médecins peuvent déterminer si les patients reçoivent une dose sous-optimale des médicaments et peuvent bénéficier d'une réinduction ou d'une augmentation de la dose, ou si ces patients ont commencé à développer des réponses immunitaires à ces médicaments.<sup>4-7</sup>

## SCSM réactive et SCSM proactive

Il existe deux stratégies d'utilisation de la SCSM dans la pratique clinique. La première stratégie est réactive et consiste à utiliser la SCSM chez les patients présentant une inflammation active clinique, biochimique et endoscopique. Cette stratégie permet aux médecins de comprendre si l'inflammation active peut être attribuée à des concentrations sous-thérapeutiques de médicaments, à des anticorps anti-médicaments ou à un échec du traitement pharmacodynamique, lorsque les patients présentent des concentrations optimales de médicaments. Selon un consensus général, une stratégie de SCSM réactive est utile chez les patients recevant un traitement anti-facteur de nécrose tumorale (anti-TNF), et une surveillance proactive régulière de l'activité de la maladie constitue le traitement standard chez les patients atteints de MII qui commencent à prendre des agents biologiques<sup>8</sup> (**Figure 1a**). Les lignes directrices cliniques de l'*American Gastroenterological Association* (AGA) recommandent la SCSM réactive chez les patients atteints de MII sous anti-TNF, bien que cette recommandation soit fondée sur des données probantes de faible qualité.<sup>9</sup> Les seuils thérapeutiques suggérés pour la SCSM dans la pratique clinique (avis d'experts) sont présentés dans le **Tableau 1**, mais il convient de faire

Médicament	Concentration minimale suggérée (µg/ml)
Infliximab	≥10 à 15
Adalimumab	≥15
Golimumab	≥3

**Tableau 1.** Concentrations thérapeutiques selon la SCSM pour les agents anti-TNF; avec l'aimable autorisation de Davide De Marco, M.D. et Waqqas Afif, M.D., M.Sc. (Epi), FRCPC.



**Figure 1a.** Stratégie de SCSM réactive; avec l'aimable autorisation de Davide De Marco, M.D. et Waqqas Afif, M.D., M.Sc. (Epi), FRCPC.

\* Fcal tous les 3 à 4 mois pendant la première année du traitement, puis tous les ans.

preuve de jugement clinique lors de l'utilisation de ces seuils.

L'utilité d'une stratégie réactive chez les patients traités par des agents biologiques autres que les anti-TNF est moins claire. Toutefois, certaines données démontrent un lien entre l'exposition et la réponse chez les patients traités par ustékinumab (UST)<sup>10</sup> et védolizumab (VDZ),<sup>10,11</sup> ainsi que l'utilité éventuelle d'une augmentation de la dose chez les patients ne répondant plus au traitement afin de favoriser le retour de la rémission.<sup>12,13</sup> Compte tenu des faibles taux d'immunogénicité de l'UST, du VDZ

et des nouveaux agents biologiques à base d'IL-23 (moins de 5 %) et de l'absence de seuils clairs où l'augmentation de la dose ne serait pas utile, l'utilité de la SCSM réactive de l'UST et du VDZ reste incertaine. Bien que les tests relatifs à la SCSM de l'UST et du VDZ soient facilement disponibles, leur utilisation dans les soins cliniques courants n'est vraisemblablement pas indiquée compte tenu des données disponibles. Il est peu probable que la SCSM soit nécessaire pour les petites molécules orales telles que les inhibiteurs de la Janus Kinase (tofacitinib et upadacitinib) et les modulateurs des récepteurs

de la sphingosine-1-phosphatase (ozanimod et étrasimod). Ces molécules orales ont une pharmacocinétique stable et ne présentent pas d'immunogénicité, ce qui rend leur lien dose-effet plus prédictible.<sup>14-21</sup>

D'autre part, une stratégie proactive repose sur la SCSM ou le traitement d'entretien, indépendamment de la présence de symptômes ou d'une inflammation objective, pour aider à orienter les décisions sur la posologie des médicaments. Il a été proposé que cette stratégie permette d'optimiser les concentrations sériques de médicaments, ce qui pourrait empêcher les concentrations sous-optimales de médicaments et la formation d'anticorps. Il a également été proposé que cette stratégie puisse contribuer à prévenir la survenue d'une inflammation active chez les patients en rémission.<sup>22,23</sup> La plupart des données à l'appui d'une approche par SCSM proactive concernent les patients sous traitement anti-TNF, qui seront le principal sujet de discussion de cet article.

## SCSM proactive pour les médicaments anti-TNF

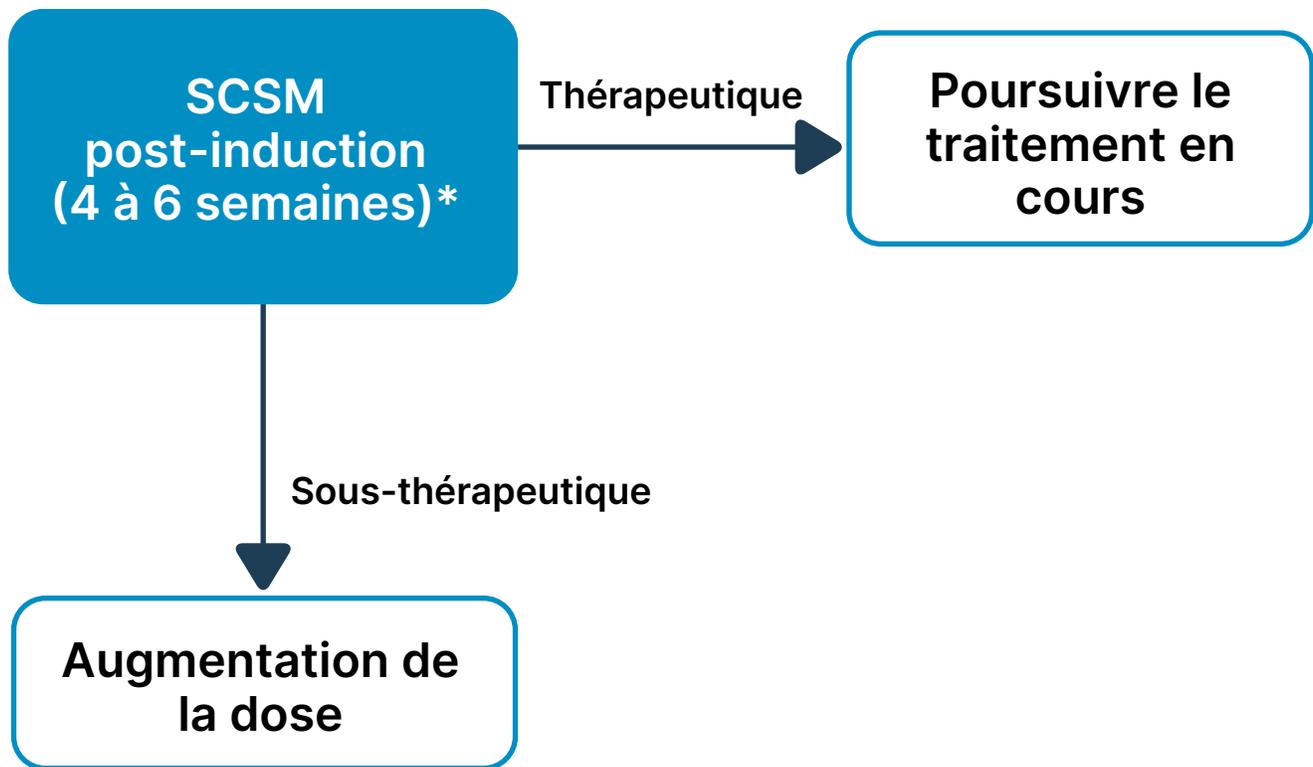
Les anti-TNF, tels que l'infliximab (IFX), l'adalimumab (ADAL) et le golimumab, sont des agents couramment utilisés pour l'induction et le maintien de la rémission clinique tant dans la maladie de Crohn (MC) que la colite ulcéreuse (CU).<sup>24-27</sup> Bien que ces médicaments permettent d'obtenir des taux de rémission clinique de 35 à 40 % pendant 52 semaines,<sup>26,28,29</sup> 30 % des patients sont des non-répondeurs primaires et 50 % de patients supplémentaires finissent par ne plus répondre au traitement.<sup>11,30</sup> Il existe un lien entre l'exposition et la réponse bien documenté chez les patients atteints de MII sous traitements anti-TNF.<sup>31-35</sup> Les études ACT I/II évaluant la CU et l'étude ACCENT I évaluant la MC ont respectivement démontré qu'une concentration minimale d'IFX post-induction supérieure à 5,1 µg/ml et supérieure à 3,4 µg/ml à 14 semaines, respectivement, était prédictive d'une réponse clinique durable.<sup>29,34,36</sup>

Le traitement anti-TNF seul sans utilisation concomitante d'un immunomodulateur (monothérapie) est associé à un risque accru d'immunogénicité. Une étude récente menée par Battat et al., qui portait sur 63 176 patients, a montré que 23,6 % des patients traités par IFX et 19,6 % des patients traités par ADAL ont développé des anticorps anti-médicaments.<sup>37</sup>

De plus, l'étude PANTS, à laquelle participaient 955 patients traités par IFX et 295 patients traités par ADAL, a montré que des concentrations sous-optimales de médicaments à la semaine 14 étaient prédictives d'immunogénicité.<sup>4</sup> Au vu de ces données, une approche par SCSM proactive peut être envisagée pour prévenir un échec thérapeutique dans le cadre d'agents biologiques administrés en monothérapie. Cette approche permet d'optimiser la posologie en augmentant la dose ou la fréquence pendant ou immédiatement après l'induction.

Dans l'étude contrôlée à répartition aléatoire (ECRA) TAXIT, à laquelle participaient 263 patients atteints de MII présentant une réponse stable au traitement d'entretien par infliximab, les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir des doses ajustées en fonction des caractéristiques cliniques ou des concentrations déterminées par SCSM (cible de 3 à 7 µg/ml). Bien que les deux stratégies de traitement n'aient montré aucune différence statistiquement significative dans l'obtention d'une rémission, une diminution statistiquement significative a été constatée sur le plan des rechutes de la maladie chez les patients traités en fonction des concentrations par rapport aux patients traités en fonction des caractéristiques cliniques (7 % p/r à 17 %,  $p = 0,018$ ).<sup>38</sup> L'ECRA TAILORIX, qui portait sur 122 patients atteints de MC n'ayant jamais reçu d'agents biologiques, n'a pas montré de différence statistiquement significative entre l'augmentation de la dose réalisée en fonction des caractéristiques cliniques et l'augmentation de la dose réalisée en fonction de la SCSM. Toutefois, il est important de noter que la plupart des patients n'ont pas été en mesure d'atteindre des concentrations thérapeutiques de médicament (concentration d'IFX maintenue > 3 µg/ml chez seulement 47 % et 46 % des patients dans les groupes d'intensification et 60 % des patients dans le groupe témoin).<sup>39</sup> À l'inverse, l'ECRA PAILLOT, une étude contrôlée à répartition aléatoire menée auprès de 78 enfants atteints de MC, a montré que les patients répartis aléatoirement dans le groupe traité selon la stratégie proactive étaient plus susceptibles d'obtenir une rémission par les corticostéroïdes à 72 semaines par rapport au groupe traité selon la stratégie réactive (82 % p/r à 48 %,  $p = 0,002$ ).<sup>40</sup>

Selon une méta-analyse de 9 ECRA évaluant la SCSM proactive, il n'y avait aucune différence dans le risque d'échec du maintien de la rémission



**Figure 1b.** Stratégie de SCSM proactive; avec l'aimable autorisation de Davide De Marco, M.D. et Waqqas Afif, M.D., M.Sc. (Epi), FRCPC.

\* Privilégiée chez les patients présentant un faible taux d'albumine, un haplotype HLA-DQA1-05, une inflammation importante ou plusieurs échecs de traitements biologiques.

clinique chez les patients traités selon la SCSM proactive par rapport au groupe de prise en charge classique (38 % contre 42 %, RR de 0,96; IC de 0,81 à 1,13).<sup>23</sup> De même, une méta-analyse réalisée par Sethi et al.,<sup>22</sup> comprenant 26 études (dont 9 ECRA), visait à mieux comprendre le rôle de la SCSM proactive par rapport au traitement standard ou à la SCSM réactive. Parmi ces études, huit évaluaient la rémission ou la réponse clinique en fonction de la SCSM proactive. Le groupe traité selon la stratégie proactive comprenait 704 patients et le groupe sous traitement standard 632 patients. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes (RR de 1,07; IC à 95 % de 0,97 à 1,18,  $p = 0,19$ ).<sup>22</sup> Toutefois, des sous-analyses d'études comparant 793 patients traités selon la stratégie proactive à 525 patients traités selon la stratégie réactive ont révélé que le groupe de stratégie réactive présentait moins de risques d'échec thérapeutique (RR de 0,46; IC à 95 % de 0,21 à 0,98) et des taux d'hospitalisation plus faibles (RR de 0,33; IC à 95 %

de 0,21 à 0,54). À l'inverse, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la SCSM proactive et la SCSM réactive en ce qui concerne le besoin d'interventions chirurgicales (RR de 0,54; IC à 95 % de 0,17 à 1,77,  $p = 0,31$ ). Des ECRA prospectifs sont en cours pour examiner plus en détail le rôle des tests de SCSM proactive chez les patients atteints de MII.

### SCSM proactive pour les médicaments autres que les anti-TNF

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de la SCSM proactive chez les patients recevant des agents biologiques plus récents tels que l'UST, le VDZ et les nouveaux médicaments à base d'IL-23. Selon une analyse rétrospective de 436 patients atteints de la maladie de Crohn, les concentrations à l'induction et après l'induction ne correspondaient pas à une normalisation biochimique.<sup>41</sup> À l'inverse, dans une étude de cohorte monocentrique récente de 94 personnes

atteintes de MII, les résultats d'une analyse multivariée ont indiqué une meilleure probabilité de persistance du traitement chez les patients ayant fait l'objet d'au moins une SCSM proactive (rapport des risques [RR] de 14,3,  $p < 0,001$ ).<sup>42</sup> L'étude ENTERPRET récemment publiée a montré que chez les patients n'ayant rapidement plus répondu au traitement et présentant une clairance élevée des médicaments (faibles concentrations de médicament), l'optimisation de la dose n'apportait aucun bienfait.<sup>43</sup> En ce qui concerne l'UST, une étude de cohorte rétrospective monocentrique menée récemment auprès de 83 patients recevant l'UST par voie sous-cutanée a montré que les personnes qui avaient fait l'objet d'une seule SCSM proactive faisaient preuve d'une meilleure persistance du traitement et subissaient moins d'hospitalisations liées aux MII.<sup>44</sup> Compte tenu de ces données limitées, une SCSM proactive du VDZ et de l'UST ne peut pas être recommandée dans le cadre des soins cliniques courants.

### SCSM proactive en milieu clinique

D'après les données probantes actuelles, une surveillance proactive systématique des anti-TNF ne peut pas être recommandée. Mais une surveillance proactive est importante chez les patients présentant une clairance accrue et/ou un risque accru d'immunogénicité (p. ex., les patients avec un faible taux d'albumine, une charge inflammatoire élevée, un haplotype HLA-DQA1\*05 ou une exposition à un anti-TNF) afin de garantir des concentrations adéquates des médicaments et la réussite du traitement<sup>5,6,11,45</sup> (**Figure 1b**). La SCSM proactive peut jouer un rôle important dans ces populations de patients, car des concentrations minimales plus élevées se sont avérées efficaces pour réduire les échecs thérapeutiques non immunogènes et possiblement réduire le risque de formation d'anticorps neutralisants.<sup>46</sup> Chez ces patients, nous recommandons d'effectuer un test de SCSM proactive de l'IFX à la semaine 6, en visant des concentrations supérieures à 10 µg/ml, et de l'ADAL à la semaine 4, en visant des concentrations supérieures à 5 µg/ml.<sup>39,40</sup> Enfin, bien que cela dépasse le cadre de cet article, les cliniciens peuvent envisager l'utilisation de la SCSM proactive pour les anti-TNF dans le cadre d'une réduction de la dose et lorsqu'ils envisagent l'arrêt d'une immunosuppression concomitante par le méthotrexate ou les thiopurines.

### Conclusion

En conclusion, l'utilisation de la SCSM dans la prise en charge des MII offre un outil précieux pour optimiser le traitement biologique, en particulier avec les anti-TNF. La SCSM réactive est largement étayée lorsqu'il s'agit d'orienter la prise de décision clinique pendant les exacerbations de la maladie. Bien que la SCSM proactive ne puisse pas être recommandée de manière systématique, elle présente des avantages potentiels quant à la réduction de l'immunogénicité et du maintien de la persistance du traitement dans les populations de patients à risque élevé sous anti-TNF. L'utilisation systématique d'une SCSM réactive ou proactive des agents biologiques ou des petites molécules autres que les anti-TNF n'est pas étayée à l'heure actuelle.

### Coordonnées

Waqqas Afif, M.D., M.Sc. (Epi), FRCPC  
Courriel : Waqqas.afif@mcgill.ca

### Divulgarion de renseignements financiers

**DDM** : Aucun déclaré.

**WA : Conférencier, membre du comité consultatif et chercheur clinique** : Abbvie, Amgen, BMS, Dynacare, Eli-Lilly, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi et Takeda

### Références

1. Lefevre PL, Shackelton LM, Vande Castelee N. Factors influencing drug disposition of monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: implications for personalized medicine. *BioDrugs*. 2019;33(5):453-68.
2. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanns J, Hu C, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65:1211-28.
3. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012;91(4):635-46.
4. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2019;4(5):341-53.

5. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Castelee NV, Kozuch PL, et al. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(9):1655-68. e3.
6. Shukla R, Ananthakrishnan A. Therapeutic drug monitoring of non-anti-tumor necrosis factor biologics. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(6):1108-10.
7. Papamichael K, Afif W, Drobne D, Dubinsky MC, Ferrante M, Irving PM, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: unmet needs and future perspectives. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022;7(2):171-85.
8. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;390(10114):2779-89.
9. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;153(3):827-34.
10. Singh S, Dulai PS, Vande Castelee N, Battat R, Fumery M, Boland BS, et al. Systematic review with meta-analysis: association between vedolizumab trough concentration and clinical outcomes in patients with inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019;50(8):848-57.
11. Castelee NV, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;153(3):835-57. e6.
12. Meserve J, Ma C, Dulai PS, Jairath V, Singh S. Effectiveness of reinduction and/or dose escalation of ustekinumab in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(12):2728-40. e1.
13. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(5):838-46. e2.
14. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1723-36.
15. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Sharara AI, Su C, Modesto I, Mundayt R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in ulcerative colitis based on prior tumor necrosis factor inhibitor failure status. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(3):591-601. e8.
16. Muensterman E, Engelhardt B, Gopalakrishnan S, Anderson JK, Mohamed MEF. Upadacitinib pharmacokinetics and exposure-response analyses of efficacy and safety in psoriatic arthritis patients—Analyses of phase III clinical trials. *Clinical and Translational Science*. 2022;15(1):267-78.
17. Ponce-Bobadilla AV, Stodtmann S, Eckert D, Zhou W, Liu W, Mohamed M-EF. Upadacitinib population pharmacokinetics and exposure-response relationships in ulcerative colitis patients. *Clinical Pharmacokinetics*. 2023;62(1):101-12.
18. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *The Lancet*. 2022;399(10341):2113-28.
19. Loftus Jr EV, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(21):1966-80.
20. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(14):1280-91.
21. Sands BE, Schreiber S, Blumenstein I, Chiorean MV, Ungaro RC, Rubin DT. Clinician's guide to using ozanimod for the treatment of ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(12):2012-25.
22. Sethi S, Dias S, Kumar A, Blackwell J, Brookes MJ, Segal JP. Meta-analysis: The efficacy of therapeutic drug monitoring of anti-TNF-therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2023;57(12):1362-74.
23. Nguyen NH, Solitano V, Vuuyuru SK, MacDonald JK, Syversen SW, Jørgensen KK, et al. Proactive therapeutic drug monitoring versus conventional management for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2022;163(4):937-49. e2.
24. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, De Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(6):644-53.
25. Lv R, Qiao W, Wu Z, Wang Y, Dai S, Liu Q, et al. Tumor necrosis factor alpha blocking agents as treatment for ulcerative colitis intolerant or refractory to conventional medical therapy: a meta-analysis. *PLoS one*. 2014;9(1):e86692.
26. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
27. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-33.
28. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65.
29. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and-2 extension studies. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012;18(2):201-11.

30. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *New England journal of medicine*. 2010;362(15):1383-95.
31. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010;59(01):49-54.
32. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(10):1248-54.
33. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1296-307. e5.
34. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT 1 trial. *Gut*. 2014;63(11):1721-7.
35. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, Sandborn WJ, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(1):182-97.
36. Vande Casteele N, Papamichael K, Jeyarajah J, Osterman M, Cheifetz A. DOP45 Adequate infliximab exposure during the induction phase is associated with early complete fistula response in patients with fistulizing Crohn's disease: a post-hoc analysis of the ACCENT-2 trial. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13(Supplement\_1):S053-S4.
37. Battat R, Lukin D, Scherl EJ, Pola S, Kumar A, Okada L, et al. Immunogenicity of tumor necrosis factor antagonists and effect of dose escalation on anti-drug antibodies and serum drug concentrations in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2021;27(9):1443-51.
38. Casteele NV, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1320-9. e3.
39. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing infliximab dose based on symptoms, biomarkers, and serum drug concentrations does not increase clinical, endoscopic, and corticosteroid-free remission in patients with active luminal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1343-51. e1.
40. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive monitoring of adalimumab trough concentration associated with increased clinical remission in children with Crohn's disease compared with reactive monitoring. *Gastroenterology*. 2019;157(4):985-96. e2.
41. Seow CH, Marshall JK, Stewart E, Pettengell C, Ward R, Afif W. The relationship among vedolizumab drug concentrations, biomarkers of inflammation, and clinical outcomes in a Canadian real-world study. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2024;7(4):290-8.
42. Porth R, Deyhim T, Zullo S, Rabinowitz LG, Grossberg LB, Roblin X, et al. Proactive therapeutic drug monitoring is associated with increased drug persistence in patients with inflammatory bowel disease treated with intravenous vedolizumab. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2024:izae140.
43. Jairath V, Yarur A, Osterman MT, James A, Balma D, Mehrotra S, et al. ENTERPRET: a randomized controlled trial of vedolizumab dose optimization in patients with ulcerative colitis who have early nonresponse. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024;22(5):1077-86. e13.
44. Porth R, Deyhim T, Geeganage G, Smith B, Zullo S, Rabinowitz LG, et al. Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Ustekinumab Is Associated With Increased Drug Persistence in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2024:izae231.
45. Wang Z, Hoffert Y, Zhang W, Kantasiripitak W, Verstockt B, Sabino J, et al. OP12 Therapeutic antibody clearance better predicts endoscopic outcomes than trough concentrations in patients with Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2025;19(Supplement\_1):i24-i6.
46. Wu J-F. Therapeutic drug monitoring of biologics for patients with inflammatory bowel diseases: how, when, and for whom? *Gut and Liver*. 2021;16(4):515.



**Canadian IBD Today**  
Science pour le monde réel

canadianibdtoday.com

Canadian IBD Today est publiée trois fois par année en français et en anglais sous les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale Pas de Modification 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) par Catalytic Health à Toronto, Ontario, Canada

© 2025 Canadian IBD Today.