

RIDASCREEN[®] IFX Monitoring

Art. Nr.: G09041



R-Biopharm AG, An der neuen Bergstraße 17, D-64297 Darmstadt, Germany
Tel.: +49 (0) 61 51 81 02-0 / Telefax: +49 (0) 61 51 81 02-20



1. Application

RIDASCREEN® IFX Monitoring est un test immunoenzymatique destiné à la détection quantitative détermination quantitative de l'infliximab (IFX, Remicade®) dans le sérum et le plasma humains.

2. Résumé et explication du test

Suivi thérapeutique pharmacologique

L'infliximab (IFX) est un anticorps chimérique qui cible la cytokine TNF-alpha pro-inflammatoire. L'adoption d'infliximab a révolutionné le traitement des maladies inflammatoires chroniques telles que la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), l'arthrite rhumatoïde (AR) et la spondylarthrite. Il a été démontré que l'infliximab pouvait induire une rémission profonde et améliorer la qualité de vie des patients^[1]. Certains patients ne répondent pas au traitement par IFX dès son introduction (non répondants primaires), tandis que pour d'autres, la réponse se perd au fil du temps (non répondants secondaires).^[2]

Un médicament ne peut avoir une action pharmacologique que lorsque des concentrations adéquates atteignent la circulation. La concentration sérique d'infliximab juste avant la perfusion suivante, définie comme la concentration minimale, doit être utilisée pour le suivi thérapeutique pharmacologique (STP). De récentes données sur le STP ont également démontré qu'une bonne réponse clinique était associée à des concentrations minimales adéquates chez les patients souffrant d'une MICI^[3] et d'arthrite rhumatoïde^[4, 5]. Le STP peut donc être essentiel pour optimiser le traitement et pallier la perte de réponse secondaire.

RIDASCREEN® IFX Monitoring utilise un anticorps monoclonal très spécifique (MA-IFX6B7), qui a été isolé et caractérisé à la KU Leuven. Il ne détecte que l'infliximab (Remicade®). Les autres médicaments anti-TNF, comme l'adalimumab ou le golimumab, n'interfèrent pas avec la mesure.^[6]

Les biogénériques de Remicade® (Remsima®, Inflectra®) sont tout aussi bien quantifiés par RIDASCREEN® IFX Monitoring.

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

La valeur diagnostique du STP chez les patients atteints d'une MICI est décrite ci-dessous pour le traitement d'induction et pour la phase de traitement d'entretien.

Phase de traitement d'induction : il a été démontré que la concentration minimale d'IFX pendant le traitement post-induction (semaine 14) était associée à une réponse clinique durable.^[7, 8, 9] La mesure de la concentration minimale d'infliximab pendant ou peu après le traitement d'induction peut contribuer à identifier les patients dont le traitement est mal adapté et à améliorer leur posologie personnelle.

Phase de traitement d'entretien : il s'avère que les patients dont les concentrations minimales étaient mesurées et adaptées pendant la phase de traitement d'entretien ont plus de probabilités de maintien de la rémission que les patients dont les concentrations minimales ne sont ni mesurées, ni adaptées^[10]. Il est donc utile de contrôler régulièrement les concentrations minimales pendant la phase de traitement d'entretien pour mettre au point un plan de traitement par IFX et procéder à des ajustements si nécessaire.

En outre, il a été démontré que, pour les patients ne répondant plus à l'IFX, il était plus utile d'ajuster le traitement au cas par cas en fonction des mesures des concentrations sériques d'IFX qu'à partir d'une stratégie empirique utilisant d'autres options thérapeutiques^[11].

Compte-tenu du schéma posologique, les concentrations minimales observées lors de l'induction aux semaines 2 et 6 sont supérieures et les échantillons de sérum doivent être davantage dilués qu'en phase d'entretien, où les concentrations minimales se situent généralement entre 0,5 et 12 µg/ml.

Immunogénicité

La perte de réponse secondaire est souvent due au développement d'anticorps dirigés contre le médicament, en raison de son caractère immunogène. En cas de concentrations minimales indétectables, les mesures suivantes des anticorps dirigés contre le médicament peuvent servir à déterminer la meilleure stratégie thérapeutique. RIDASCREEN® Anti-IFX Antibodies (G09042) peut être utilisé pour cette analyse.

3. Principe du test

Le test RIDASCREEN® IFX Monitoring a recours à des anticorps spécifiques dans le cadre d'une méthode de type sandwich. Les molécules TNF α sont appliquées à la surface des puits de la microplaque. Une suspension de l'échantillon du patient à tester est pipetée dans un puits de la microplaque, puis incubée. Pendant cette étape d'incubation, l'IFX se lie spécifiquement aux TNF-alpha présents sur la plaque. Une seconde phase d'incubation avec un anticorps monoclonal dirigé contre l'IFX (MA-IFX6B7, isolé et caractérisé à la KU Leuven) conjugué à de la peroxydase de raifort suit l'étape de lavage. En présence d'IFX, un complexe en sandwich se forme à partir des TNF α immobilisés, de l'IFX et des anticorps conjugués. Les anticorps marqués à l'enzyme non liés sont éliminés au cours de l'étape de lavage suivante. Si le test est positif, l'enzyme liée change de couleur après l'ajout du substrat : précédemment incolore dans les puits de la microplaque, elle devient bleue. Lors de l'ajout du réactif d'arrêt, la couleur passe du bleu au jaune. L'absorbance est proportionnelle à la concentration en IFX dans l'échantillon.

4. Contenu de la trousse

Les réactifs d'une trousse permettent d'effectuer 96 déterminations.

Plate	96 det.	Plaque de microtitration, 12 lames de microtitration (sécables) sur un support ; recouverte de TNF α humain
Standard 1-6	1300 μ l	6 étalons; Concentrations des étalons 1 à 6 : 0 / 5 / 10 / 20 / 60 / 120 ng/ml; contiennent du NaN $_3$ à 0,09 % ; prêts à l'emploi
Low Control +	1300 μ l	Contrôle faiblement positif ; contient du 30 ng/ml IFX et 0,09 % NaN $_3$; prêts à l'emploi
Control +	1300 μ l	Contrôle positif ; contient du 70 ng/ml IFX et 0.09 % NaN $_3$; prêts à l'emploi
Diluent	100 ml	Tampon de diluant d'échantillon ; contient du NaN $_3$ à 0,09 %; prêts à l'emploi ; de couleur orange
Conjugate	12 ml	Conjugué ; anticorps monoclonal conjugué à de la peroxydase (MA-IFXB7) ; prêts à l'emplo ; de couleur rouge
Substrate	12 ml	Substrat ; peroxyde d'hydrogène / tétraméthylbenzidine (TMB) ; prêt à l'emploi
Wash 20x	50 ml	Tampon de lavage (concentré x20) ; solution de NaCl tamponnée avec du phosphate ; contient du détergent et des agents antimicrobiens
Stop	6 ml	Réaction d'arrêt ; acide sulfurique à 0,5 M ; prête à l'emploi
2 couvercles de plaques		

5. Conservation des réactifs

Tous les réactifs doivent être conservés entre 2 et 8 °C et peuvent être utilisés jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette. Le tampon de lavage dilué est stable pendant 4 semaines lorsqu'il est conservé entre 2 et 8 °C. Le tampon d'extraction dilué est stable pendant 6 mois lorsqu'il est conservé entre 2 et 8 °C et au maximum jusqu'à la date de péremption du concentré. Éviter toute contamination microbienne.

Une fois la date de péremption passée, la qualité n'est plus garantie. Le flacon en aluminium des lames de microtitrage doit être ouvert avec des ciseaux de manière à ne pas séparer la fermeture à clip. Les barrettes des puits de la plaque de microtitration inutilisées doivent être replacées immédiatement dans le flacon en aluminium fermé et conservées entre 2 et 8 °C. Tenir le substrat incolore à l'abri de la lumière directe du soleil pour prévenir toute désintégration ou tout bleuissement par auto-oxydation. En cas de bleuissement, le substrat ne peut plus être utilisé.

6. Réactifs supplémentaires nécessaires ; accessoires nécessaires

6.1. Réactifs

- Eau distillée ou désionisée

6.2. Accessoires

- Micropipettes de précision et pipettes de laboratoire standard
- Éprouvette (1000 ml)
- Tubes à essai propres en plastique ou en verre pour la dilution des échantillons
- Minuteur
- Laveur de microplaque ou pipette multicanaux (300 µl)
- Photomètre pour plaques de microtitration (450 nm, filtre de référence 620 nm)
- Papier filtre (essuie-tout pour laboratoire)
- Récipient à déchets contenant une solution d'hypochlorite à 0,5 %
- 37 °C incubateur

7. Précautions

Réservé au diagnostic *in vitro*.

Ce test doit être effectué uniquement par du personnel de laboratoire ayant reçu une formation adéquate. Les recommandations relatives au travail dans les laboratoires médicaux doivent être respectées. Les instructions concernant la réalisation du test doivent être rigoureusement suivies. Les échantillons de selles doivent être considérés comme potentiellement infectieux et manipulés conformément à la réglementation nationale relative à la sécurité.

Les sérums de contrôle se trouvant dans le kit (contrôles positifs et négatifs) ont été examinés pour détecter des anticorps HIV et HCV-Ak ainsi que l'HbsAg et ont été jugés négatifs. Ils doivent pourtant être traités, comme les échantillons des patients et tous les matériaux entrant en contact avec ces derniers, comme potentiellement infectieux et être manipulés conformément aux directives nationales de sécurité.

Ne pas pipeter les échantillons ou les réactifs à la bouche ; éviter tout contact avec une peau éraflée ou avec les muqueuses buccales. Porter des gants à usage unique pour manipuler les échantillons et se laver les mains après le test. Ne pas fumer, manger ni boire dans les zones où sont manipulés les échantillons ou les réactifs de test.

Le réactif d'arrêt contient de l'acide sulfurique à 0,5 M. Éviter tout contact avec la peau et avec les vêtements ! En cas de contact cutané, rincer à l'eau.

Les réactifs contiennent du NaN_3 comme conservateur. Cette substance ne doit pas entrer en contact avec la peau ou les membranes muqueuses.

Le substrat contient du peroxyde d'hydrogène.

8. Prélèvement et conservation des échantillons

Pour ce test, il est possible d'utiliser des échantillons de sérum ou plasma avec EDTA ou citrate. Après prélèvement, le sérum doit être séparé du caillot dès que possible pour éviter l'hémolyse.

Conserver les échantillons entre 2 et 8 °C pendant 5 jours ou à -20 °C pendant au un an. Les cycles de congélation et décongélation répétés doivent être évités. Les échantillons doivent être dilués dans le tampon de dilution pour l'échantillon.

Les échantillons dilués peuvent être conservés pendant au moins 8 heures à température ambiante.

9. Réalisation du test

9.1. Généralités

Avant utilisation, porter impérativement tous les réactifs et la plaque de microtitration **Plate** à température ambiante (20 - 25 °C). Sortir les barrettes de puits de la plaque de microtitration du flacon en aluminium dès qu'elles sont à température ambiante. Les réactifs doivent être bien mélangés juste avant l'utilisation. Après utilisation, conserver les lames de microtitration (dans le flacon fermé) et les réactifs entre 2 et 8 °C. Les lames de microtitration ne doivent pas être réutilisées. Les réactifs et les lames de microtitration ne doivent pas être utilisés lorsque l'emballage est endommagé ou que le récipient n'est pas étanche. Éviter tout contact direct entre les échantillons et les composants de la trousse afin de prévenir une contamination croisée. Tenir à l'abri du rayonnement direct du soleil pendant l'exécution du test. Il

est recommandé de recouvrir ou de sceller les plaques de microtitrage pour éviter les pertes par évaporation.

9.2. Préparation du tampon de lavage

Mélanger 1 volume du concentré de tampon de lavage Wash dans 19 volumes d'eau distillée (1:20). Pour cela, verser 50 ml de concentré dans une éprouvette 1000 ml et remplir avec de l'eau distillée jusqu'à 1000 ml. La solution reconstituée peut être conservée pendant au moins 1 mois entre 2 et 8 °C. Si la température est plus élevée, la solution de lavage concentrée peut prendre un aspect troublé sans que cela n'affecte ses performances. La solution redevient transparente après dilution.

9.3. Préparation des échantillons

Conserver les échantillons de sérum entre 2 et 8 °C pendant 3 ou 4 jours ou à -20 °C pendant au moins un an (voir aussi partie 8). Les cycles de congélation et décongélation répétés doivent être évités. Les échantillons doivent être dilués dans le tampon de dilution pour l'échantillon (voir 9.3.1).

Les échantillons dilués peuvent être conservés pendant au moins 8 heures à température ambiante.

9.3.1. Dilution de l'échantillon

a) Mesure de la concentration minimale pendant la phase de traitement d'entretien

Pour mesurer la concentration minimale pendant la phase de traitement d'entretien (à partir des semaines 12 et 14 et suivantes), les échantillons sont dilués au 1:100 :

10 µl d'échantillon sont dilués dans 990 µl de tampon de dilution de l'échantillon Diluent (1:100).

Utiliser 100 µl de cet échantillon final dilué pour le test.

La dilution de l'échantillon au 1:100 permet de déterminer des concentrations d'IFX entre 0,5 et 12 µg/ml.

b) Mesure des concentrations minimales au cours de la phase de traitement d'induction

Pour mesurer la concentration minimale pendant la phase d'induction (les semaines 0 et 4) ou pour mesurer les concentrations moyennes, les échantillons sont dilués au 1:400 :

Diluer 10 µl d'échantillon dans 390 µl de tampon de dilution de l'échantillon Diluent (1:40), puis diluer 100 µl de cette solution dans 900 µl de diluant Diluent (1:10).

Utiliser 100 µl de cet échantillon final dilué pour le test.

La dilution de l'échantillon au 1:400 permet de déterminer des concentrations d'IFX entre 2,0 et 48 µg/ml.

Pour obtenir des instructions sur l'exécution du test avec des systèmes de pipetage ELISA, contacter R-Biopharm AG ou le distributeur local.

9.4. Première incubation

Après avoir placé le nombre de puits requis dans le support, ajouter 100 µl des standards 1 à 6 à , du contrôle positif , du contrôle faiblement positif et d'échantillon (il est recommandé de procéder en double) dans les puits concernés. Il est recommandé de recouvrir ou de sceller les plaques de microtitrage pour éviter les pertes par évaporation.

9.5. Première étape de lavage

Il est important de procéder à un lavage minutieux pour obtenir des résultats corrects ; il convient donc de respecter rigoureusement les instructions. L'incubat présent dans les puits doit ensuite être vidé dans un récipient à déchet contenant une solution d'hypochlorite à des fins de désinfection. Puis, placer la plaque sur le papier absorbant pour éliminer l'humidité résiduelle.

Enfin, laver 5 fois avec un tampon de lavage dilué de 300 µl (voir Rubrique 9.2.). Après chaque lavage, veiller à vider complètement les puits en les posant sur un endroit encore sec et inutilisé du papier.

Si un automate de lavage est utilisé, veiller à bien le régler en fonction du type de plaque de microtitration utilisée.

Lors des étapes de lavage, veiller à aspirer tout le liquide. Après la dernière étape de lavage, la plaque doit être entièrement recouverte d'un papier absorbant propre ou d'un essuie-tout pour laboratoire pour éliminer l'humidité résiduelle.

9.6. Deuxième incubation

Ajouter 100 µl de conjugué dans tous les puits. Enfin, incuber la plaque pendant 30 minutes à température ambiante (37 °C). Il est recommandé de recouvrir ou de sceller les plaques de microtitrage pour éviter les pertes par évaporation.

9.7. Deuxième étape de lavage

Suite à l'incubation, le conjugué présent dans les puits doit être vidé dans un récipient à déchet contenant une solution d'hypochlorite à des fins de désinfection. Puis, placer la plaque sur le papier absorbant pour éliminer l'humidité résiduelle. Enfin, laver 5 fois avec 300 µl de tampon de lavage dilué. Après chaque lavage, veiller à vider complètement les puits en les posant sur un endroit encore sec et inutilisé du papier.

9.8. Troisième incubation

Ajouter 100 µl de substrat **Substrate** dans tous les puits. Enfin, incuber la plaque pendant 10 minutes dans le noir, à température ambiante (37 °C). Par ailleurs, la réaction est arrêtée en ajoutant 50 µl de réactif d'arrêt **Stop** dans tous les puits.

Suite au mélange soigneux (tapotement léger sur le support), l'extinction est mesurée à 450 nm (filtre de référence 620 nm).

10. Contrôle qualité – signes de réactif périmé

À des fins de contrôle qualité, chacun des étalons 1 à 6 **Standard |1** – **Standard |6**, le contrôle positif **Control |+** et le contrôle faiblement positif **Low control|+** (une répétition de chacun d'eux est recommandée) doivent être utilisés à chaque fois que le test est effectué pour s'assurer que le réactif est stable et que la procédure est correcte.

Pour que chaque analyse soit valide, les spécifications suivantes doivent être respectées :

Valeur DO pour l'étalon 1 **Standard|1** < 0,080

Valeur DO pour l'étalon 6 **Standard|6** > 1,400

a) Pour un facteur de dilution de 1:100 (phase de traitement d'entretien) :

Concentration pour le contrôle faiblement positif **Low Control |+** :

3 µg/ml, plage 2 à 4 µg/ml

Concentration pour le contrôle positif **Control |+** :

7 µg/ml, plage 5 à 10 µg/ml

Exemple : le résultat de l'échantillon dilué à 1:100, obtenu par interpolation de la courbe standard, est 60 ng/ml. La concentration d'IFX correspondante dans l'échantillon non dilué est donc de 6 µg/ml.

b) Pour un facteur de dilution de 1:400 (phase de traitement d'induction) :

Concentration pour le contrôle faiblement positif **Low Control|+** :

12 µg/ml, plage 8 à 16 µg/ml

Concentration pour le contrôle positif **Control |+** :

28 µg/ml, plage 20 à 40 µg/ml

Exemple : le résultat de l'échantillon dilué à 1:400, obtenu par interpolation de la courbe standard, est 60 ng/ml. La concentration d'IFX correspondante dans l'échantillon non dilué est donc de 24 µg/ml.

Le facteur de dilution doit être pris en compte lors du calcul de la concentration d'IFX dans les échantillons en multipliant la concentration mesurée par le facteur de dilution. Pour calculer la concentration d'IFX dans les contrôles, le même facteur de multiplication doit être utilisé que pour les échantillons. La concentration est alors exprimée en µg/ml.

Exemple de calcul pour un facteur de dilution au 1:100 :

$60 \text{ ng/ml} \times 100 \text{ (facteur de dilution)} = 6 \text{ µg/ml}$

Si le logiciel RIDA[®]SOFT Win.net est utilisé, il est calculé automatiquement en fonction de la méthode :

Pour la dilution au 1:100, sélectionner : RIDA[®]SOFT Win.net method IFX100.met.

Pour la dilution au 1:400, sélectionner : RIDA[®]SOFT Win.net method IFX400.met.

Des valeurs qui diffèrent de celles requises et un substrat trouble ou bleu avant d'être ajouté dans les puits peuvent être des signes indiquant que les réactifs sont périmés. En cas d'écart par rapport aux valeurs indiquées, les points suivants doivent être contrôlés avant de recommencer le test :

- Date de péremption des réactifs utilisés
- Capacité de fonctionnement de l'équipement utilisé (par ex. étalonnage)
- Procédure de test correcte
- Inspection visuelle des composants de la trousse à la recherche d'une contamination ou de fuites ; une solution de substrat devenue bleue ne doit pas être utilisée.

Si les conditions ne sont toujours pas satisfaites après avoir recommencé le test, contacter le fabricant ou un distributeur R-Biopharm local.

11. Évaluation et interprétation

Le logiciel d'évaluation RIDA[®]SOFT Win.net est nécessaire pour calculer les résultats. Le logiciel RIDA[®]SOFT Win.net ou l'une de ses mises à jour peuvent être obtenus sur simple demande auprès de R-Biopharm AG ou du distributeur R-Biopharm local.

Si l'opérateur ne souhaite pas utiliser le logiciel RIDA[®]SOFT Win.net, il peut utiliser d'autres logiciels d'évaluation comportant le modèle de régression logistique à 4 paramètres.

L'évaluation du test RIDASCREEN[®] IFX Monitoring s'effectue au moyen de la courbe standard, qui doit toujours être calculée parallèlement au déroulement de l'analyse.

Pour le contrôle de qualité final, R-Biopharm AG a déterminé les valeurs cibles et la plage autorisée de concentration pour le contrôle positif et le contrôle faiblement positif pour chaque lot de kit dans des conditions de test idéales.

Le facteur de dilution choisi en fonction de la phase thérapeutique d'intérêt doit être pris en compte lors de la détermination des concentrations des l'infliximab mab. Si le logiciel RIDA[®]SOFT Win.net est utilisé, le facteur de dilution est appliqué automatiquement en fonction de la méthode (voir les points 10 et 11). La concentration est exprimée en µg/ml.

12. Caractéristiques de performance

12.1. Exemples de valeurs de densité optique (D.O.) types :

Étalon	D.O.
1	0,007
2	0,104
3	0,212
4	0,453
5	1,357
6	2,508

12.2. Précision

12.2.1. Précision intra-analyse

La fidélité intra-série a été déterminée au cours d'une seule analyse utilisant 3 références étudiées en 21 répétitions. Les concentrations en IFX ont été

déterminées à partir des valeurs de DO de ces mesures. La valeur moyenne (VM), l'écart-type (ET) et le coefficient de variation (CV) ont été calculés pour chaque échantillon. Les résultats sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Référence	1	2	3	4
Moyenne (ng/ml)	0,61	1,12	3,2	7,67
ET	0,040	0,052	0,152	0,512
% CV	6,6	4,6	4,8	6,8

12.2.2. Fidélité inter-séries

La fidélité inter-séries a été déterminée en 3 séries à l'aide de 4 références. Les concentrations en IFX ont été déterminées à partir des valeurs de DO de ces mesures. La valeur moyenne (VM), l'écart-type (ET) et le coefficient de variation (CV) ont été calculés pour chaque échantillon. Les résultats sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Référence	1	2	3	4
Moyenne (ng/ml)	0,77	1,58	4,17	9,82
ET	0,042	0,085	0,155	0,943
% CV	5,4	5,4	3,7	9,6

12.3. Spécificité – Sérum / plasma humain normal

La spécificité a été évaluée en testant 72 échantillons de donneurs sains des Pays-Bas. Aucun échantillon n'a montré de concentration détectable d'IFX, soit une spécificité de 100 %.

12.4. Spécificité - Interférences

Un panel de 30 échantillons pouvant interférer avec les substances du test a été analysé, avec les caractéristiques suivantes : positifs aux HAMA, lipémiques, forte concentration en bilirubine, forte concentration en cholestérol, hémolysés, forte concentration en protéines totales et premier semestre de grossesse. Aucune interaction avec les facteurs évalués n'a été observée.

12.5. Sensibilité analytique

Pour déterminer la sensibilité analytique, des dilutions en série du standard 2 (5 ng/ml) ont été préparées et testées parallèlement à deux échantillons de contrôle. La limite de détection a été définie comme < 1 ng/ml.

12.6. Récupération

17 échantillons négatifs pour l'IFX ont été enrichis d'IFX et testés avec deux échantillons de contrôle. D'après les valeurs de DO de cette mesure, la concentration d'IFX a été déterminée à l'aide de la courbe standard et la récupération a été calculée. La récupération moyenne s'élève à 103,5 %.

Échantillon	Attendu (µg/ml)	Observé (µg/ml)	Récupération %
1	0.25	0.285	114,0
2	0.5	0.5	100,0
3	1	0.95	95,0
4	2	1.95	97,5
5	3	3.18	106,0
6	3.5	3.53	100,9
7	4	3.88	97,0
8	4.5	4.74	105,3
9	5	5.34	106,8
10	5.5	6.07	110,4
11	6	6.57	109,5
12	7	7.73	110,4
13	8	8.42	105,3
14	9	8.86	98,4
15	10	10.29	102,9
16	11	11.26	102,4
17	12	11.68	97,3
Moyenne			103,5

12.7. Corrélation avec le test de référence

Deux panels d'échantillons cliniques comptant 102 et 30 échantillons ont été analysés avec le test RIDASCREEN® IFX Monitoring puis les résultats ont été comparés à ceux des tests de référence (IFX ELISA développé à la KU Leuven). Les coefficients de corrélation pour les deux tests ont été évalués entre 0,95 et 0,97.

13. Résolution des problèmes

En cas de bruit de fond important (DO standard 1 > 0,08), le lavage était insuffisant. Répéter le test avec un lavage plus soigneux (augmenter le nombre de cycles, le temps de trempage).

14. Bibliographie

1. Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2009;2:101-9.
2. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011;106:685-98.
3. Vermeire S, Gils A. Value of drug level testing and antibody assays in optimising biological therapy. *Frontline Gastroenterol* 2013:41-3.
4. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R105.
5. Mulleman D, Meric JC, Paintaud G, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R178.
6. Van Stappen T, Brouwers E, Tops S, et al. Generation of a highly specific monoclonal antibody standard for harmonization of TNF-coated infliximab assays. 2014, *Ther Drug Monit* 2015 doi: 10.1097/FTD.000000000000162.
7. Gils et al. The biosimilars of infliximab are equally well quantified in a clinically validated infliximab assay. Posterabstract. *Ecco* 2015: P040.
8. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, 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 I trial. *Gut* 2014.
9. Vande Casteele N, Ballet V, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S, Gils A. Early serial trough and antidrug antibody level measurements predict clinical

outcome of infliximab and adalimumab treatment. Gut. England 2012:321; author reply 2.

10. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. United States 2006:1248-54.

11. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, 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 2013.

12. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med. United States: 2003 Massachusetts Medical Society; 2003:601-8.