

## 23

## Comment utiliser l'ustékinumab dans la maladie de Crohn ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Rationnel du ciblage des interleukine-12 (IL-12) et interleukine-23

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal bivalent conçu pour se lier à deux cytokines (molécules messagères) du système immunitaire, appelées interleukine-12 (IL-12) et interleukine-23 (IL-23). Ces cytokines interviennent dans l'inflammation intestinale et d'autres processus à l'origine des lésions de la maladie de Crohn. En bloquant ces interleukines, l'ustékinumab réduit l'activité du système immunitaire et les symptômes de la maladie. Stelara® est produit par « technique de l'ADN recombinant », donc fabriqué par des cellules dans lesquelles un gène (ADN) a été introduit, ce qui les rend aptes à produire des anticorps anti IL-12 et anti IL-23.

### Données de la littérature

Stelara® a obtenu une première autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du psoriasis en France en 2009 et a été commercialisé dans cette indication en 2010. Depuis, cette AMM a été élargie au rhumatisme associé au psoriasis, au psoriasis de l'adolescent, et, depuis novembre 2016, à la maladie de Crohn.

**Ce traitement a démontré son efficacité sur les symptômes de la maladie de Crohn dans des études de grande ampleur chez des patients en échec (CERTIFI, UNITI 2), et plus récemment chez des patients naïfs (UNITI 2) d'anti-TNF.** Dans cette dernière étude, les patients étaient randomisés en 3 groupes et recevaient un traitement par ustékinumab à la dose de 130 mg, à la dose de 6 mg/kg ou un placebo par voie IV. Le critère principal de jugement était la réponse clinique à la semaine 6, qui était significativement supérieure dans les 2 groupes traités (52% et 56%, respectivement) par rapport au placebo (29%) <sup>(1)</sup>.

L'étude d'entretien (IM-UNITI) a re-randomisé les 741 patients répondeurs des études UNITI 1 et 2 en 3 groupes (90 mg/8 sem [n=132] versus 90 mg/12 sem [n=132] versus placebo [n=133]) et a montré un avantage significatif des 2 groupes recevant le traitement actif avec une rémission clinique à la semaine 44 de 49% et 53% versus 36% dans le groupe placebo <sup>(2)</sup>.

La tolérance était bonne (proportions d'effets indésirables sévères et d'infections identiques dans les groupes traitement et placebo). L'effet était supérieur à la dose de 6 mg/kg actuellement retenue pour l'induction par voie veineuse dans le cadre de la RTU.

**Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité de l'ustékinumab dans la rectocolite hémorragique.**

## Pour quels patients potentiels ?

Le libellé de la RTU est précis : « Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au védolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements. »

## Quelles précautions d'emploi ?

Avant de débiter le traitement par ustékinumab, il convient de s'assurer de l'absence de contre-indication, au moins temporaire, telle que :

- **Une infection évolutive.** Les IL-12 et IL-23 participent à la lutte contre les infections et l'administration de l'ustékinumab pourrait aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive. La maladie de Crohn peut se compliquer d'abcès de l'anus ou de l'intestin et il est important de s'assurer de l'absence de cette complication avant de débiter le traitement par ustékinumab. On recherche aussi des infections dont on n'aurait pas fait le diagnostic en réalisant des tests sanguins pour le virus de l'hépatite B, de l'hépatite C et le VIH, et on s'assure de l'absence de signe en faveur d'une tuberculose passée inaperçue, car des cas de réactivation d'une tuberculose latente ont été observés avec d'autres médicaments immunosuppresseurs. Pour ce faire :

- ▷ on recherche des cas de **tuberculose** déjà connus dans l'entourage du malade (famille, travail) ou des facteurs de risque (voyage dans une région du monde à risque)
- ▷ on vérifie que la **vaccination par le BCG** a été faite (si ce n'est pas le cas, il ne faut surtout pas la refaire car sinon, le traitement par ustékinumab sera impossible pendant 3 semaines)
- ▷ on réalise **un test cutané** (intra-dermo réaction à la tuberculine) **ou sanguin** (Quantiferon®) **et une radiographie pulmonaire** ; d'autres examens sont parfois nécessaires en cas de doute

- **Un cancer au cours des 5 dernières années** (par précaution, car on craint qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne favorise la récurrence).

- **Une allergie au latex** : le protège-aiguille de la seringue pré-remplie est fabriqué à partir de caoutchouc naturel (dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes allergiques au latex.

## Quel schéma posologique ?

Le schéma posologique de Stelara® dans la maladie de Crohn recommandé dans le cadre de la RTU est le suivant :

- **Induction** : Le traitement doit être débuté par une dose administrée par perfusion

intraveineuse (IV), calculée en fonction du poids, d'environ 6 mg/kg, et déterminée comme suit :

- ≤55 kg : 260 mg
- >55 et ≤ 85 kg : 390 mg
- >85 kg : 520 mg

• Entretien : la première dose d'entretien de 90 mg de Stelara® doit être administrée en injection sous-cutanée 8 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 8 ou 12 semaines, selon l'appréciation du médecin.

Les seringues se conservent dans l'emballage et au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Avant l'injection, le médicament doit être maintenu environ 30 minutes à température ambiante avant administration.

L'ustékinumab peut être utilisé seul ou en association avec un traitement immunosuppresseur comme l'azathioprine (Imurel®), la 6-mercaptopurine (Purinethol®) ou le méthotrexate.

La décision d'un traitement par ustékinumab sera collégiale en milieu hospitalier (public ou privé).

La prescription initiale et le renouvellement du médicament sont réservés aux spécialistes en gastroentérologie, en hépatologie, ou en médecine interne.

#### Au total :

- L'ustékinumab est indiqué depuis novembre 2016 dans le traitement de la **maladie de Crohn** active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au védolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements, selon le libellé de la RTU.
- Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité de l'ustékinumab dans la **rectocolite** hémorragique.

## Références

1. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, de Villiers WJ, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, Lichtiger S, Feagan BG; CERTIFI Study Group. N Engl J Med 2012;367:1519-28.
2. Engel T, Kopylov U. Ustekinumab in Crohn's disease: evidence to date and place in therapy. Ther Adv Chronic Dis 2016;7:208-14.