



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Efficacité et tolérance de l'ustekinumab par voie sous-cutanée dans la
maladie de Crohn réfractaire aux anti-TNF:
Etude rétrospective et multicentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 11 Mars 2016 à 18h
au Pôle Formation
Par Pauline Wils

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre Desreumaux

Assesseurs :

Monsieur le Professeur David Laharie

Madame le Docteur Maria Nachury

Monsieur le Docteur Romain Gérard

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Benjamin Pariente

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

MC	Maladie de Crohn
CRP	Protéine-C réactive
TNF	Facteur de nécrose tumorale
IQR	Ecart interquartile
IC	Intervalle de confiance

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Matériels et méthodes.....	4
I. Sélection des malades.....	4
II. Recueil des données	4
III. Objectifs de l'étude	5
IV. Analyse statistique.....	6
Résultats	7
I. Caractéristiques de la population de malades	7
II. Efficacité de l'ustekinumab	11
A. Réponse clinique à trois mois	11
B. Réponse biologique et réponse endoscopique à trois mois.....	12
C. Facteurs prédictifs de réponse à l'ustekinumab à trois mois.....	15
D. Réponse clinique à 6 et 12 mois parmi les répondeurs initiaux à l'ustekinumab.....	16
E. Evolution des malades non-répondeurs à l'ustekinumab à trois mois.....	17
F. Evolution des lésions cutanées psoriasiformes induites par les anti-TNF sous ustekinumab	18
III. Tolérance du traitement par ustekinumab.....	18
Discussion	20
Conclusion.....	24
Références bibliographiques	25
Annexes	28
Annexe 1 : Article accepté dans <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i>	28

RÉSUMÉ

Contexte : L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sous-unité commune des interleukines 12 et 23 ayant montré son efficacité en traitement d'induction et de maintenance dans la maladie de Crohn (MC) luminale. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ustekinumab par voie sous-cutanée dans une cohorte de malades atteints de MC réfractaire aux anti-TNF.

Méthode : Nous avons mené une étude observationnelle et rétrospective au sein de 20 centres du GETAID. Tous les malades ayant reçu au moins une injection d'ustekinumab par voie sous-cutanée pour une MC active résistante aux anti-TNF et ayant été suivi au moins trois mois ont été inclus de manière consécutive. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la proportion de malades présentant une réponse clinique sans corticoïdes à trois mois de l'introduction de l'ustekinumab.

Résultats : Une réponse clinique à trois mois a été observée chez 79/122 (65%) malades. La prescription d'un traitement immunosuppresseur à l'introduction de l'ustekinumab était associée de façon significative à une réponse clinique au traitement avec un odds ratio à 5.43 (IC95%: 1.14- 25.77; $p = 0.03$). Après un suivi médian de 9.8 mois (IQR: 5.3-14.5 mois), la probabilité cumulée de maintenir une réponse clinique à 6 et 12 mois de traitement par ustekinumab était respectivement de 93% et 68%.

Conclusion : Deux malades sur trois atteints de MC réfractaire à au moins un anti-TNF présentent une réponse clinique à l'ustekinumab administré par voie sous-cutanée. En attendant les résultats d'études de phase III, l'ustekinumab doit être considéré comme une alternative thérapeutique intéressante en cas de MC réfractaire aux anti-TNF.

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin caractérisée par l'alternance de phases d'activité et de rémission, responsable d'une destruction progressive du tube digestif. Les traitements actuellement disponibles, les thiopurines (1), le méthotrexate (2) et les anti-TNF alpha (infliximab et adalimumab (3,4)) en particulier, permettent d'obtenir une rémission clinique prolongée et de prévenir la destruction intestinale irréversible et le handicap (5,6) chez une partie des malades atteints de MC. Néanmoins, certains malades ne répondent pas ou plus aux anti-TNF et sont actuellement en échappement de toute thérapeutique disponible dans les pays occidentaux. Les résultats d'essais contrôlés ont montré que près de 20 à 40% des malades présentent une résistance primaire à l'infliximab et à l'adalimumab, et que 40% des malades ayant obtenu une réponse initiale au traitement perdent la réponse au cours du temps et sont considérés comme non-répondeurs secondaires aux anti-TNF (7-9). De plus, les effets indésirables liés aux anti-TNF tels que les réactions allergiques, les infections ou les manifestations paradoxales représentent un motif supplémentaire d'arrêt du traitement (10,11). Par conséquent, le nombre de malades présentant une MC réfractaire aux anti-TNF et aux traitements conventionnels est actuellement en augmentation.

De nouvelles options thérapeutiques basées sur un mode d'action différent sont donc indispensables dans cette population, mais peu de molécules sont actuellement disponibles en France. Récemment, le védolizumab, un anticorps monoclonal ayant une activité anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ a démontré son efficacité dans la MC en échec d'un traitement anti-TNF (12). L'ustekinumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité p40 commune aux interleukines 12 et 23, inhibant ainsi les voies de différenciation des lymphocytes T-helper 1 et T-helper 17, impliqués dans la physiopathologie de la MC. Dans une étude de phase II incluant 526 malades atteints de MC réfractaire aux anti-TNF, l'ustekinumab permettait d'induire et de maintenir une réponse clinique chez significativement plus de malades que le placebo (13). Dans cette étude, il est important de souligner que les malades randomisés recevaient l'ustekinumab par voie intraveineuse en induction puis par voie sous-cutanée durant la phase de maintenance. En France, à ce jour, nous disposons de l'ustekinumab uniquement par voie sous-cutanée, utilisé dans le

traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique réfractaires. Depuis 2011, l'ustekinumab par voie sous-cutanée est utilisé chez des malades atteints de MC réfractaire au traitement immunosuppresseur conventionnel et aux anti-TNF, à des doses et des fréquences d'administration variables. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ustekinumab par voie sous-cutanée dans une cohorte multicentrique de malades présentant une MC active réfractaire aux anti-TNF.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Sélection des malades

Nous avons mené une étude rétrospective et observationnelle au sein de centres tertiaires français et suisse affiliés au Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif (GETAID). Tous les malades présentant une MC active ayant reçu au moins une injection d'ustekinumab par voie sous-cutanée entre Mars 2011 et Décembre 2014, et ayant un suivi d'au moins trois mois, ont été inclus dans l'étude. Les malades ayant reçu l'ustekinumab dans le cadre d'essais contrôlés ont été exclus de l'analyse. Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS N°15.177).

II. Recueil des données

La date d'inclusion dans l'étude correspond à la date de la première administration de l'ustekinumab. Les dossiers des malades ont été examinés rétrospectivement et les données démographiques, biologiques et endoscopiques ont été obtenues à partir des dossiers médicaux.

Pour chaque malade inclus, les données suivantes ont été enregistrées de façon anonyme : l'âge à l'inclusion, le sexe, la durée de la maladie, la localisation et le phénotype de la MC selon la classification de Montréal (14), l'exposition au tabac, les antécédents de résection intestinale, l'exposition antérieure aux traitements immunosuppresseurs conventionnels (thiopurines, méthotrexate) et aux anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol ou golimumab), le type d'échec aux traitements anti-TNF (non-répondeur primaire, non-répondeur secondaire ou intolérance), la survenue de lésions cutanées paradoxales sous anti-TNF, l'indication principale de l'introduction de l'ustekinumab (atteinte luminale ou ano-périnéale), les doses d'induction et de maintenance, la durée du traitement par ustekinumab, l'association à un traitement immunosuppresseur ou aux corticoïdes lors de l'introduction de l'ustekinumab, le taux de protéine-C réactive (CRP), élevé si

supérieur à 5 mg/L, et les données endoscopiques disponibles à l'inclusion et durant le suivi.

III. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le pourcentage de malades présentant une réponse clinique à trois mois de l'introduction de l'ustekinumab. La réponse clinique était évaluée par le médecin en charge du malade et définie par l'amélioration significative des symptômes et des marqueurs biologiques, conduisant à poursuivre l'ustekinumab avec arrêt de la corticothérapie, sans recours à la chirurgie ou à l'introduction d'un traitement immunosuppresseur.

Les objectifs secondaires étaient : (1) la réponse biologique, la réponse endoscopique (définie par une diminution significative du nombre d'ulcérations) et la cicatrisation muqueuse (définie par l'absence d'ulcération ou de muqueuse fragile), (2) l'identification de facteurs prédictifs d'une réponse clinique à l'ustekinumab à trois mois de son initiation, (3) le pourcentage de malades ayant une réponse clinique à 6 et 12 mois (en l'absence de chirurgie, de corticothérapie, ou d'introduction d'immunosuppresseur) parmi les répondeurs initiaux à l'ustekinumab, (4) l'évolution des malades non répondeurs à l'ustekinumab à trois mois, (5) l'évolution des lésions cutanées paradoxales induites par les anti-TNF sous ustekinumab et (6) la tolérance du traitement par ustekinumab. Les effets de l'optimisation de l'ustekinumab ont également été évalués. L'optimisation du traitement n'était pas considérée comme une perte de réponse clinique.

Afin de déterminer la tolérance de l'ustekinumab, tous les événements indésirables, définis comme tout événement notable survenant à partir de la date d'inclusion jusqu'à la date de dernière nouvelle, ont été enregistrés. Les effets indésirables graves ont été définis comme tout événement indésirable ayant entraîné une hospitalisation, une prolongation de l'hospitalisation, la mort ou un handicap significatif.

IV. Analyse statistique

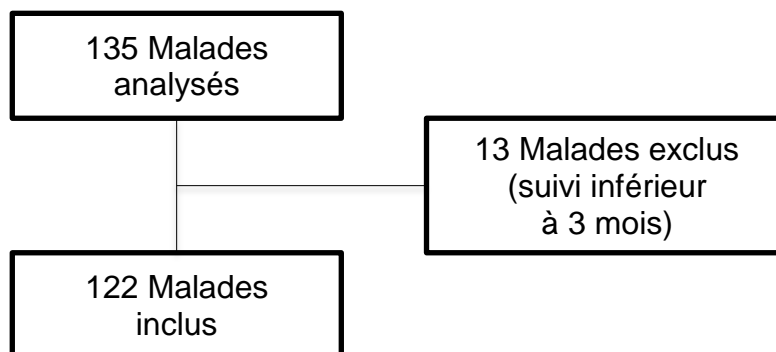
Des statistiques descriptives ont été utilisées pour l'analyse des caractéristiques démographiques de la population. Les variables continues ont été exprimées en médianes associées aux interquartiles (IQR) et en moyennes associées aux déviations standards (DS). Les variables discrètes ont été exprimées en pourcentage. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour évaluer la réponse clinique à l'ustekinumab au cours du temps. Les facteurs prédictifs de réponse à l'ustekinumab à trois mois ont été identifiés à l'aide de régressions logistiques univariées et multivariées, exprimées en odds ratio (OR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95%. Trois sous-groupes de malades ont été créés en fonction de la dose cumulée d'ustekinumab reçue durant les deux premiers mois (moins de 90 mg, entre 135 et 180 mg et plus de 225 mg), puis ont été inclus dans l'analyse de régression logistique. Les variables ayant une valeur p inférieure à 0.10 ont été intégrées dans l'analyse multivariée. Une valeur p inférieure à 0.05 était considérée comme significative.

RÉSULTATS

I. Caractéristiques de la population de malades

De Mars 2011 à Décembre 2014, 135 malades présentant une MC active ont reçu au moins une injection d'ustekinumab par voie sous-cutanée au sein de 20 centres du GETAID français et suisse. Treize malades avaient un suivi inférieur à trois mois et ont été exclus ; au total, 122 malades ont été inclus (Figure 1).

Figure 1: Diagramme de suivi de tous les malades ayant reçu l'ustekinumab par voie sous-cutanée.



Les données démographiques et les caractéristiques cliniques des malades à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 1. Quarante-sept (71%) malades étaient des femmes, l'âge médian à l'inclusion était de 33.8 ans (IQR : 27.5-43.9) et la durée médiane entre le diagnostic de la MC et l'inclusion était de 11.5 ans (IQR : 6.9-17.1). Soixante-quinze (62%) malades avaient un antécédent de résection intestinale. Cent dix-neuf (98%) malades présentaient un échec ou une intolérance aux thiopurines ou au méthotrexate. Tous les malades étaient en échec d'au moins un anti-TNF dont 112 (92%) malades étaient en échec de deux anti-TNF (infliximab et adalimumab), 45 (37%) en échec de trois anti-TNF (42 malades exposés à l'infliximab, l'adalimumab et le certolizumab pegol, et trois malades exposés à l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab) et deux (2%) malades en échec de 4 anti-TNF.

L'ustekinumab était administré dans le cadre d'une atteinte luminale chez 110 (90%) malades, et dans le cadre d'une atteinte ano-périnéale chez 12 (10%) malades. A l'inclusion, 72/104 (69%) malades avaient une CRP élevée. A l'introduction de l'ustekinumab, tous les malades (78 malades) qui avaient bénéficié d'une évaluation endoscopique présentaient des lésions actives: des ulcérations étaient mise en évidence chez 77 malades, associées à une sténose ulcérée franchissable dans 7 cas et à une sténose infranchissable dans un cas.

Treize schémas d'administration différents de l'ustekinumab durant la phase d'induction ont été réalisés (Tableau 2). Le schéma le plus fréquemment utilisé était 90 mg aux semaines 0 et 4, chez 47% des malades. La dose moyenne cumulée d'ustekinumab administrée durant le premier mois était de 149 ± 64 mg. L'analyse en sous-groupes des 122 malades inclus en fonction de la dose cumulée d'ustekinumab reçue durant les deux premiers mois était la suivante: 39 (32%) malades recevaient une dose inférieure à 90 mg, 74 (61%) malades recevaient une dose comprise entre 135 et 180 mg, et 9 (7%) malades recevaient une dose supérieure à 225 mg.

A l'inclusion, 18 (15%) malades recevaient un traitement immunosuppresseur en association à l'ustekinumab (11 recevaient des thiopurines et 7 du méthotrexate) et 19 (16%) malades recevaient des corticoïdes. Parmi les 122 malades inclus, 115 ont reçu au moins deux injections d'ustekinumab et 7 schémas d'administration différents ont été identifiés durant la phase de maintenance (Tableau 2). Le schéma d'administration le plus fréquemment utilisé était 90 mg toutes les 8 semaines, chez 56/115 (49%) malades.

Tableau 1: Caractéristiques démographiques et cliniques des malades à l'initiation de l'ustekinumab N= 122

Femme, n (%)	87 (71%)
Age médian (IQR) à l'introduction de l'ustekinumab (ans)	33.8 (27.5-43.9)
Durée médiane de la MC (IQR) (ans)	11.5 (6.9-17.1)
Localisation de la MC (Classification de Montréal), n (%)	
L1	15 (12%)
L2	19 (16%)
L3	87 (71%)
L4	16 (13%)
Ano-périnéale	71 (58%)
Phénotype de la MC (Classification de Montréal), n (%)	
Inflammatoire	61 (50%)
Sténosante	27 (22%)
Fistulisante	34 (28%)
Exposition au tabac, n (%)	
Non fumeur	65 (53%)
Sevré	16 (13%)
Tabagisme actif	41 (34%)
Antécédent de résection intestinale, n (%)	75 (62%)
Immunosuppresseurs antérieurs, n (%)	
Thiopurines	113 (93%)
Méthotrexate	78 (64%)
Anti-TNF antérieurs, n (%)	
Infliximab	118 (97%)
Adalimumab	111 (91%)
Certolizumab pegol	44 (36%)
Autres traitements antérieurs, n (%)	
Ciclosporine	5 (4%)
Thalidomide	6 (5%)
Mycophénolate Mofétil	2 (2%)
Cyclophosphamide	3 (3%)
Sirolimus	2 (2%)
Tacrolimus	5 (4%)
Golimumab	5 (4%)
Raison de l'introduction de l'ustekinumab, n (%)	
Atteinte luminale	110 (90%)
Atteinte ano-périnéale	12 (10%)

Association à un traitement immunosuppresseur, n (%)	18 (15%)
<i>Thiopurines</i>	11
<i>Méthotrexate</i>	7
Association à des corticoïdes, n (%)	19 (16%)
Taux de CRP à l'introduction de l'ustekinumab, n=104 (%)	
<i>CRP <5mg/L</i>	32 (31%)
<i>CRP >5mg/L</i>	72 (69%)

Abréviations: MC, maladie de Crohn; TNF, Tumor Necrosis Factor; CRP, protéine-C réactive; n, nombre de patients

Tableau 2: Schémas d'administration de l'ustekinumab durant les phases d'induction et de maintenance

Schémas d'induction, n	122
90 mg semaines 0/4	58
90 mg semaine 0	24
45 mg semaines 0/4	9
90 mg semaines 0/6	8
45 mg semaine 0	6
135 mg semaine 0	4
270 mg semaine 0 / 90 mg semaine 4	3
45 mg semaine 0 / 90 mg semaine 4	3
135 mg semaine 0 / 90 mg semaine 4	2
90 mg semaines 0/1/2	2
396 mg semaine 0	1
90 mg semaines 0/2/4	1
45 mg semaines 0/2/4	1
Schémas de maintenance, n	115
90 mg toutes les 8 semaines	56
45 mg toutes les 12 semaines	18
90 mg toutes les 4 semaines	14
90 mg toutes les 12 semaines	12
90 mg toutes les 6 semaines	9
45 mg toutes les 8 semaines	5
45 mg toutes les 4 semaines	1

II. Efficacité de l'ustekinumab

A. Réponse clinique à trois mois

A trois mois de l'introduction de l'ustekinumab, une réponse clinique était observée chez 79/122 (65%) malades (Figure 2). Une réponse clinique était obtenue chez 71/110 (65%) malades recevant l'ustekinumab pour une MC luminale et chez 8/12 (67%) malades recevant l'ustekinumab pour une atteinte ano-périnéale. Parmi les 19 malades recevant une corticothérapie à l'introduction de l'ustekinumab, celle-ci a été interrompue chez 7 (37%) malades et réduite chez 4 (21%) malades (Figure 3).

Figure 2 : Disposition des malades inclus dans l'étude et évaluation de la réponse à l'ustekinumab à trois mois.

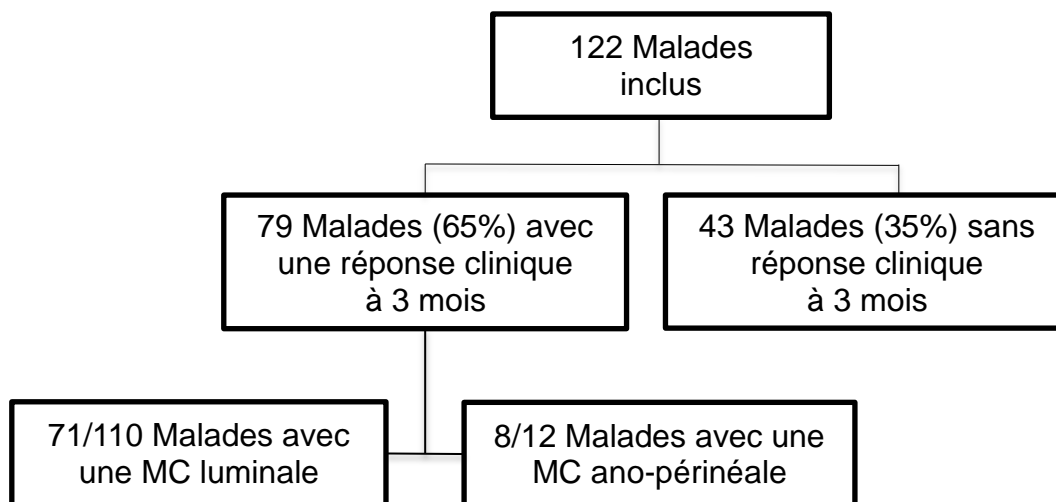
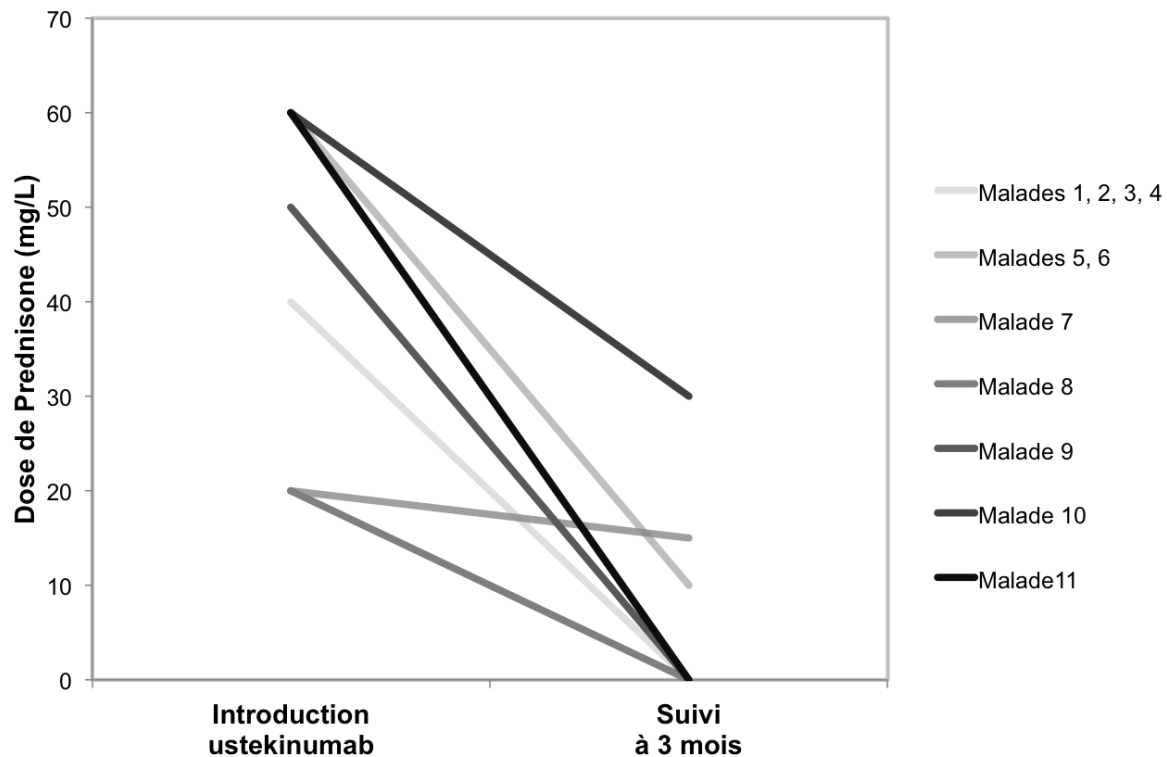


Figure 3 : Arrêt et décroissance de la corticothérapie chez les malades sous ustekinumab présentant une réponse clinique à trois mois.



B. Réponse biologique et réponse endoscopique à trois mois

Cinquante-huit malades présentant une réponse clinique à l'ustekinumab à trois mois avaient une CRP élevée à l'inclusion et un dosage du taux de CRP disponible à trois mois de suivi ; parmi ces malades, 55/58 (95%) présentaient une décroissance du taux de CRP, et 24/58 (41%) présentaient une normalisation du taux de CRP (inférieur à 5 mg/L) (Figure 4A). La baisse médiane du taux de CRP était de 18 mg/L (IQR : 8-32 mg/L).

Vingt-deux malades ont bénéficié d'une évaluation endoscopique à l'inclusion et à trois mois de suivi. Une réponse endoscopique était observée chez 17/22 (77%) malades, et une cicatrisation muqueuse chez 2/22 (9%) malades (Figure 4B). Les caractéristiques cliniques des 22 malades ayant bénéficié d'évaluations endoscopiques répétées sont résumées dans le Tableau 3.

Figure 4 : (A) Réponse biologique et (B) réponse endoscopique à trois mois de l'initiation de l'ustekinumab.

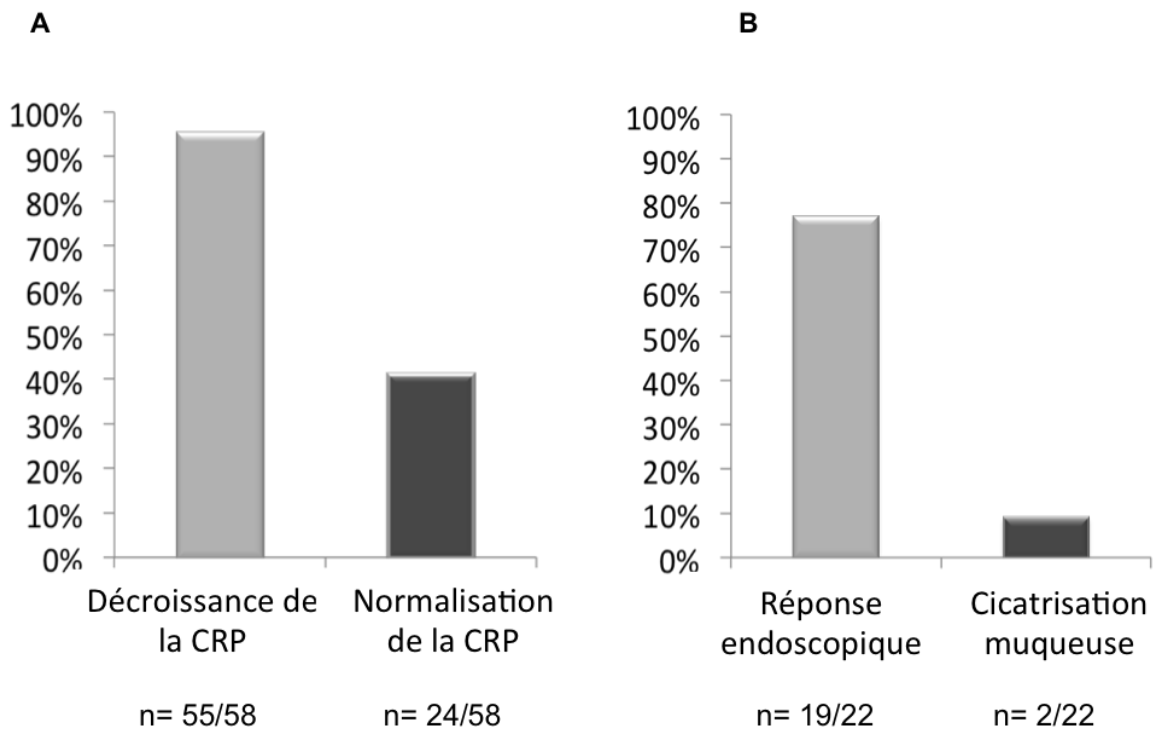


Tableau 3: Caractéristiques cliniques des 22 malades ayant bénéficié d'évaluations endoscopiques répétées sous ustekinumab

Evaluation endoscopique à 3 mois n (%)	Absence de réponse endoscopique 3/22 (14%)	Réponse endoscopique 17/22 (77%)	Cicatrisation muqueuse 2/22 (9%)
Localisation de la MC (Classification de Montréal) n (%)			
L1	1 (33%)	3 (18%)	0
L2	0	4 (23%)	0
L3	2 (67%)	10 (59%)	2 (100%)
L4	0	0	0
Ano-périnéale	2 (67%)	11 (65%)	0
Phénotype de la MC (Classification de Montréal) n (%)			
Inflammatoire	1 (33%)	8 (47%)	2 (100%)
Sténosante	2 (67%)	4 (24%)	0
Fistulisante	0	5 (29%)	0
Traitement antérieur par anti-TNF	3 (100%)	17 (100%)	2 (100%)
Nombre d'agent anti TNF			
1	1 (33%)	1 (6%)	2 (100%)
2	0	12 (71%)	0
≥3	2 (67%)	4 (23%)	0
Raison de l'arrêt de l'anti-TNF			
Intolérance		1 (6%)	2 (100%)
Perte d'efficacité	1 (33%)	7 (41%)	
Non-réponse primaire		1 (6%)	
Les deux	2 (67%)	8 (47%)	
Association à un traitement immunosuppresseur			
Thiopurines	1 (33%)	2 (12%)	0
Méthotrexate	0	1 (6%)	0
Abréviations: MC, maladie de Crohn; TNF, Facteur de nécrose tumorale; n, nombre de patients.			

C. Facteurs prédictifs de réponse à l'ustekinumab à trois mois

Les facteurs prédictifs indépendants de réponse à l'ustekinumab à trois mois en analyses univariée et multivariée sont représentés dans le Tableau 4. En analyse multivariée, l'association d'un traitement immunosuppresseur à l'introduction de l'ustekinumab était le seul facteur prédictif de réponse clinique à l'ustekinumab à trois mois (OR 5.43, IC95% : 1.14-25.77 ; $p= 0.03$). Aucune différence n'était observée entre les malades recevant des thiopurines ou du méthotrexate.

Tableau 4: Facteurs prédictifs de réponse clinique à l'ustekinumab à trois mois

Facteurs prédictifs de réponse à l'ustekinumab	Analyse univariée odds ratio (IC95%)	p	Analyse multivariée odds ratio (IC95%)	p
Sexe féminin	1.58 (0.70 - 3.57)	0.26	-	
Age	0.74 (0.35 - 1.59)	0.44	-	
Durée de la MC	0.81 (0.38 - 1.70)	0.57	-	
Atteinte ano-périnéale	0.91 (0.43 - 1.95)	0.81	-	
Tabagisme actif	0.92 (0.41 - 2.09)	0.84	-	
Antécédent de résection intestinale	0.79 (0.36 - 1.71)	0.54	-	
Raison de l'introduction de l'ustekinumab (luminal/anal)	1.10 (0.31 - 3.90)	0.88	-	
Association à une corticothérapie à l'introduction de l'ustekinumab	0.49 (0.17 - 1.44)	0.19	-	
Association à un immunosuppresseur à l'introduction de l'ustekinumab	5.21 (1.09 - 24.85)	0.02	5.43 (1.14 - 25.77)	0.03
CRP > 5mg/L	0.44 (0.16 - 1.17)	0.09	0.37 (0.14 - 1.00)	0.06
Dose cumulée moyenne d'ustekinumab durant le premier mois	0.89 (0.42 - 1.90)	0.78		
Dose d'ustekinumab reçue durant les 2 premiers mois				
≤ 90mg	1		-	
135-180mg	1.82 (0.68 - 4.83)	0.22	-	
≥ 225mg	2.27 (0.51 - 10.08)	0.27	-	

Abréviations: IC, intervalle de confiance ; MC, maladie de Crohn.

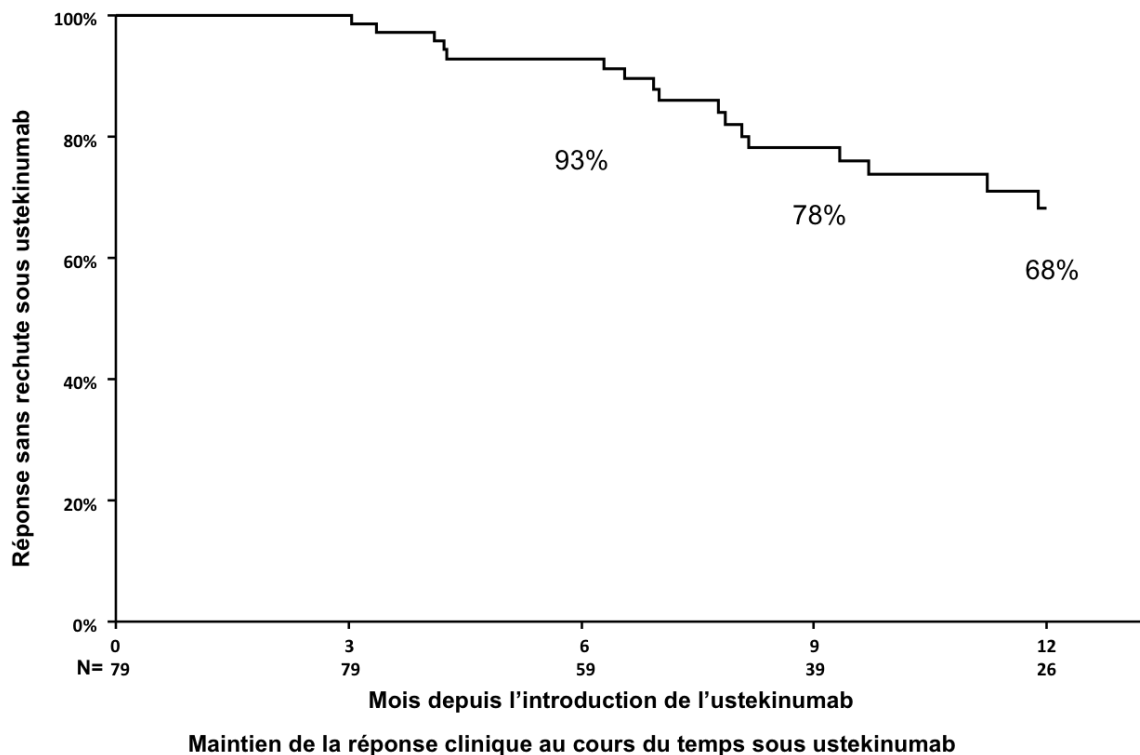
Les valeurs en caractère gras indiquent les odds ratio statistiquement significatifs en analyse multivariée.

D. Réponse clinique à 6 et 12 mois parmi les répondeurs initiaux à l'ustekinumab

La durée médiane de suivi était de 9.8 mois (IQR : 5.3-14.5 mois) chez les 79 malades présentant une réponse clinique à trois mois de l'introduction de l'ustekinumab. Parmi ces malades, la probabilité cumulée d'une réponse clinique soutenue (sans chirurgie, introduction de corticoïdes ou d'immunosuppresseur) était de 93% à 6 mois et de 68% à 12 mois (Kaplan-Meier Figure 5). Dix-huit (23%) malades répondant initialement à l'ustekinumab, présentaient une perte de réponse secondaire durant la phase de maintenance, à l'origine d'une prise en charge chirurgicale chez 9 malades et de l'introduction d'un immunosuppresseur ou de la reprise d'une corticothérapie chez 9 malades.

Six (8%) des 79 malades présentant une réponse clinique initiale ont nécessité une optimisation de l'ustekinumab durant la phase de maintenance. La dose de l'ustekinumab a été doublée chez un malade traité initialement à 45 mg toutes les 12 semaines, et le délai entre deux injections a été réduit chez les 5 autres malades : de 45 mg toutes les 12 semaines à toutes les 6 semaines chez trois malades, de 90 mg toutes les 12 semaines à toutes les 6 semaines chez un malade, et de 90 mg toutes les 8 semaines à toutes les 4 semaines chez un malade. L'optimisation de l'ustekinumab a été efficace chez 50% des malades.

Figure 5: Maintien de la réponse clinique sous ustekinumab parmi les répondeurs initiaux selon la méthode de Kaplan-Meier



E. Evolution des malades non-répondeurs à l'ustekinumab à trois mois

Le suivi médian des 43 malades non-répondeurs était de 4 mois (IQR : 2.8-6.2 mois). Durant les trois premiers mois de traitement par ustekinumab, 12/43 (28%) malades ont été opérés, 8/43 (19%) ont bénéficié de l'introduction d'un immunosuppresseur ou de corticoïdes, et 16/43 (37%) ont interrompu le traitement par ustekinumab devant l'absence d'efficacité. Seuls 7 (16%) malades non-répondeurs ont poursuivi le traitement plus de trois mois (sans chirurgie, ou introduction d'immunosuppresseur ou de corticoïdes), avec une réponse clinique pour 4 d'entre eux à 6 mois : deux malades présentaient une réponse clinique à 6 mois sans modification thérapeutique (induction par 90 mg aux semaines 0 et 4 puis une injection toutes les 12 semaines), les deux autres malades avaient bénéficié d'une optimisation (réduction du délai d'injection de 8 à 4 semaines).

F. Evolution des lésions cutanées psoriasiformes induites par les anti-TNF sous ustekinumab

Aucun malade n'a reçu l'ustekinumab uniquement à visée cutanée; cependant 14 (11%) malades recevant l'ustekinumab pour une MC active présentaient des lésions cutanées psoriasiformes induites par les anti-TNF. Parmi ces malades, seulement deux (14%) malades avaient un psoriasis précédant l'introduction des anti-TNF. Sous ustekinumab, 11 (79%) malades ont présenté une amélioration clinique des symptômes liés à la MC, et 13 (93%) malades ont présenté une amélioration des lésions cutanées psoriasiformes.

III. Tolérance du traitement par ustekinumab

Vingt (16%) malades ont présenté un effet indésirable (Tableau 5). Les myalgies et les infections étaient les effets indésirables les plus fréquents, observés chez 3% et 7% des malades respectivement.

Un effet indésirable grave a été observé chez une malade de 72 ans suivie depuis 33 ans pour une MC réfractaire, qui a développé une pneumonie à pneumocoque conduisant à une hospitalisation et un arrêt de traitement. Un malade a présenté une réaction allergique (rash, œdème, dyspnée), immédiatement après la seconde injection d'ustekinumab. Deux autres malades ont développé des myalgies invalidantes conduisant à un arrêt de traitement. Ainsi, l'ustekinumab a été interrompu chez 4/122 (3%) malades en raison d'une infection sévère, de myalgies ou d'une intolérance.

Aucun cas de cancer ou de décès n'a été rapporté durant le suivi. Aucun cas de réaction au point d'injection n'a été observé.

Tableau 5: Effets indésirables liés à l'ustekinumab

	Nombre de malades	SAE	Interruption de l'ustekinumab
Malades présentant un effet indésirable, n (%)	20 (16%)	1 (1%)	4 (3%)
Infections sévères			
<i>Pneumonie à pneumocoque</i>	1	1	1
Infections			
<i>Folliculite</i>	1		
<i>Staphylococcie</i>	1		
<i>Bronchite</i>	1		
<i>Sinusite</i>	1		
<i>Pneumonie</i>	1		
<i>Otite externe</i>	1		
<i>Rhino pharyngite</i>	1		
<i>Infection urinaire</i>	1		
Effet indésirable cutané			
<i>Eczéma</i>	2		
<i>Psoriasis</i>	1		
Autre effet indésirable			
<i>Arthralgie</i>	3		
<i>Myalgie</i>	3		2
<i>Dépression</i>	1		
Réaction allergique	1		1
Réaction au site d'injection	0		
Cancer	0		
Décès	0		
Abréviation: SAE, effet indésirable grave.			

DISCUSSION

Notre étude, effectuée dans une large cohorte de malades atteints de MC active en échec de plusieurs anti-TNF, a permis d'observer une réponse clinique à trois mois chez 65% des malades recevant l'ustekinumab par voie sous-cutanée. La réponse clinique à l'ustekinumab était associée à une réponse biologique et à une réponse endoscopique avec un bon profil de tolérance. L'association d'un traitement immunosuppresseur lors de l'introduction de l'ustekinumab était le seul facteur identifié de réponse clinique à trois mois de traitement par ustekinumab. La réponse clinique sous ustekinumab était maintenue durant la première année chez près de 70% des malades répondant initialement à l'ustekinumab.

Deux essais randomisés, contrôlés et prospectifs, et une étude de cohorte rétrospective ont évalué l'efficacité de l'ustekinumab dans la MC modérée à sévère. L'étude randomisée contrôlée de phase IIa, réalisée en double aveugle, n'a pas permis d'objectiver de réponse clinique significative à la 8^{ème} semaine dans le groupe recevant l'ustekinumab par voie intraveineuse par rapport au placebo. Cependant, après stratification des malades selon l'exposition antérieure aux anti-TNF, une réponse clinique était observée chez significativement plus de malades dans le groupe recevant l'ustekinumab que dans le groupe placebo chez les malades préalablement exposés aux anti-TNF (59% *versus* 26% ; $p=0.02$) (15). Dans l'étude CERTIFI, étude randomisée contrôlée de phase IIb réalisée en double aveugle, l'ustekinumab a été évalué uniquement chez des malades présentant une MC réfractaire aux anti-TNF. Durant la phase d'induction de 8 semaines, les malades recevaient l'ustekinumab par voie intraveineuse à la dose de 1, 3 ou 6 mg/kg, ou le placebo. Les malades répondeurs à la 8^{ème} semaine recevaient ensuite l'ustekinumab par voie sous-cutanée ou le placebo durant la phase de maintenance de 28 semaines (13). A la semaine 6, une réponse clinique était observée plus fréquemment dans le groupe recevant l'ustekinumab à la dose de 6 mg/kg que dans le groupe placebo (39.7% *versus* 23.5% ; $p=0.005$), mais il n'a pas été retrouvé de différence significative en terme de rémission clinique entre les deux groupes. Dans notre étude, 91% des malades étaient en échec de deux anti-TNF (infliximab et

adalimumab), alors que seuls 49% des malades inclus dans l'étude CERTIFI étaient en échec de deux ou trois anti-TNF, soulignant le caractère plus sévère des malades inclus dans notre cohorte. Dans notre étude, le pourcentage de réponse clinique observé après un traitement d'induction par ustekinumab était supérieur au pourcentage de réponse observé dans les essais cliniques. Ce résultat peut être expliqué par une définition moins stricte de la réponse clinique dans notre étude que dans les essais cliniques, à une durée de suivie plus longue des malades dans notre travail, mais également aux différentes voies d'administration utilisées. Par ailleurs, dans une étude rétrospective canadienne portant sur 38 malades atteints d'une MC réfractaire aux anti-TNF, un traitement d'induction par ustekinumab administré par voie sous-cutanée permettait d'obtenir une réponse clinique chez 74% des malades à trois mois (16).

Notre étude a permis de souligner l'importance de l'adjonction d'un traitement immunosuppresseur sur l'efficacité de l'ustekinumab. Néanmoins, seuls quelques malades (15%) bénéficiaient de l'ajout d'un immunosuppresseur à l'initiation de l'ustekinumab, suggérant que cette donnée devra être confirmée dans des essais randomisés futurs. D'autre part, nous n'avons pas observé de relation entre la dose d'ustekinumab utilisée et l'efficacité clinique, alors que l'ajustement des doses d'ustekinumab au poids est recommandé chez les malades atteints de psoriasis afin d'améliorer la réponse au traitement (17). Enfin, il a été démontré que l'optimisation du traitement par ustekinumab durant la phase de maintenance pouvait améliorer la réponse clinique chez les malades atteints de psoriasis (18). Dans l'étude réalisée par Kopylov et col. une efficacité de l'optimisation de l'ustekinumab était rapportée chez deux tiers des malades en perte de réponse (16). Dans notre étude, l'optimisation de l'ustekinumab a été efficace chez 50% des malades. De plus, nous avons constaté que l'optimisation de l'ustekinumab chez les malades non répondeurs à trois mois permettait d'obtenir une réponse clinique à 6 mois chez certains d'entre eux. Ces résultats suggèrent qu'un temps d'exposition plus long à l'ustekinumab pourrait être nécessaire chez certains malades pour obtenir une réponse clinique.

La rémission profonde, définie par une rémission clinique, biologique et une cicatrisation muqueuse endoscopique, est un des principaux objectifs thérapeutiques actuels dans la MC. En effet, la rémission profonde est associée à une rémission clinique prolongée, à une diminution du nombre de poussées de la maladie, du

nombre d'hospitalisation et de recours à la chirurgie (19). Récemment, il a été démontré que la rémission profonde pouvait être obtenue en optimisant les thérapeutiques médicamenteuses (20). Dans notre travail, nous rapportons une efficacité de l'ustekinumab en terme de réponse clinique, biologique et endoscopique chez la plupart des malades. Ces données objectivent l'efficacité de l'ustekinumab sur une population réfractaire aux anti-TNF et démontrent l'intérêt de l'ustekinumab comme nouvelle option thérapeutique. Bien que seul un faible nombre de malades (22 malades) aient bénéficié de plusieurs évaluations endoscopiques, une amélioration des lésions était visible chez la plupart d'entre eux, avec l'obtention d'une cicatrisation muqueuse à trois mois chez 9% des malades. Dans une population porteuse d'une MC sévère et réfractaire à plusieurs anti-TNF, l'amélioration endoscopique peut être considérée comme un objectif initial satisfaisant.

Récemment, Tillack et col. ont étudié l'efficacité de l'ustekinumab chez 7 malades présentant des lésions cutanées psoriasiformes induites par les anti-TNF en échec des traitements topiques et motivant l'arrêt de l'anti-TNF (21). Dans cette étude, tous les malades présentaient une amélioration significative des lésions cutanées sous ustekinumab. Dans notre étude, 14 malades présentaient des lésions cutanées psoriasiformes induites par les anti-TNF; l'ustekinumab permettait d'obtenir une amélioration des lésions cutanées dans 93% des cas. Cependant, des cas d'aggravation des lésions de psoriasis secondaires à l'introduction de l'ustekinumab ont été décrits dans la littérature, ce qui suggère que l'utilisation de l'ustekinumab chez les malades présentant des lésions de psoriasis induites par les anti-TNF doit être surveillée attentivement (22–24).

La tolérance de l'ustekinumab a été évaluée dans les essais contrôlés chez plus de 3000 malades présentant une IMID (Immune-mediated-inflammatory diseases) (25). Dans l'étude de phase III évaluant l'ustekinumab chez des malades présentant un psoriasis d'activité modérée à sévère, les effets indésirables étaient comparables dans le groupe ustekinumab et dans le groupe placebo après 5 années de suivi (26). Les infections, et notamment les infections respiratoires et les nasopharyngites étaient les effets indésirables les plus fréquemment décrits, avec un retentissement clinique faible et ne conduisant jamais à un arrêt de traitement. Les réactions au site d'injection étaient rares, estimées à 1-2% des cas. Les taux d'infection sévère ou de cancer étaient faibles et similaires dans le groupe

ustekinumab et dans le groupe placebo. Aucun cas de tuberculose pulmonaire n'a été décrit. Dans l'étude CERTIFI, le nombre d'effets indésirables rapporté était comparable dans les 2 groupes, et un cas de carcinome baso-cellulaire a été décrit dans le groupe ustekinumab (13). Dans notre étude, l'ustekinumab apparaît comme une molécule bien tolérée avec uniquement un cas d'infection sévère rapporté (pneumonie) et 4 cas (3%) d'infection ou d'intolérance conduisant à un arrêt de traitement. Par ailleurs, aucun cas de réaction au point d'injection ou de cancer n'a été rapporté.

Concernant les limites de notre travail, celles-ci sont liées en grande partie au caractère rétrospectif de l'étude. En effet, il n'a pas été possible d'utiliser les scores validés d'évaluation de l'activité clinique de la MC comme critère d'évaluation principal. Néanmoins, la réponse clinique a été évaluée par des médecins experts exerçant dans des centres tertiaires. De plus, des données objectives comme la réponse biologique et la réponse endoscopique ont été prises en compte dans notre évaluation. Nous avons également constaté que de nombreux schémas d'administration de l'ustekinumab ont été utilisés en induction et en maintenance, dans les différents centres. Pour autant, la plupart des malades recevaient de fortes doses d'ustekinumab, soulignant l'intérêt d'un traitement d'induction dans la MC lors de l'introduction de l'ustekinumab.

CONCLUSION

En conclusion, le traitement par ustekinumab par voie sous-cutanée est efficace et bien toléré chez les malades atteints de MC active en échec d'un ou plusieurs anti-TNF. En attendant les résultats d'études contrôlées, l'ustekinumab doit être considéré comme une alternative thérapeutique intéressante chez les malades atteints de MC réfractaire aux traitements actuellement disponibles.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1995 Jul 15;123(2):132–42.
2. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 2000 Jun 1;342(22):1627–32.
3. 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. *Lancet.* 2002 May 4;359(9317):1541–9.
4. Colombel J-F, 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 Jan;132(1):52–65.
5. Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, Kostanjsek N, Kamm MA, Hibi T, et al. Disability in inflammatory bowel diseases: developing ICF Core Sets for patients with inflammatory bowel diseases based on the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Jan;16(1):15–22.
6. Pariente B, Mary J-Y, Danese S, Chowers Y, De Cruz P, D'Haens G, et al. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2015 Jan;148(1):52–63.e3.
7. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997 Oct 9;337(15):1029–35.
8. 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 Feb;130(2):323–33; quiz 591.
9. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Apr;41(7):613–23.

10. Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut*. 2009 Apr;58(4):501–8.
11. Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, Pedersen N, Mortensen C, Jess T, et al. Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999-2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2008 Nov;6(11):1212–7; quiz 1176.
12. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):618–27.e3.
13. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1519–28.
14. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A – 36A.
15. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1130–41.
16. Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A, Wild G, Bessissow T, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease--the McGill experience. *J Crohns Colitis*. 2014 Nov 1;8(11):1516–22.
17. Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, et al. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):571–9.
18. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008 May 17;371(9625):1675–84.
19. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):463–8; quiz e10–1.
20. Colombel J-F, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Apr;41(8):734–46.

21. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut*. 2014 Apr;63(4):567–77.
22. Hay R a. S, Pan JY. Paradoxical flare of pustular psoriasis triggered by ustekinumab, which responded to adalimumab therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2014 Aug;39(6):751–2.
23. Caca-Biljanovska N, V'ickova-Laskoska M, Laskoski D. Successful management of ustekinumab-induced pustular psoriasis without therapy discontinuation. *Acta Dermatovenerol Croat ADC*. 2013;21(3):202–4.
24. Wenk KS, Claros JM, Ehrlich A. Flare of pustular psoriasis after initiating ustekinumab therapy. *J Dermatol Treat*. 2012 Jun;23(3):212–4.
25. Toussirot E, Michel F, Béreau M, Binda D. Ustekinumab in chronic immune-mediated diseases: a review of long term safety and patient improvement. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:369–77.
26. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1371–83.

AUTEUR : WILS Pauline

Date de Soutenance : 11 Mars 2016

Titre de la Thèse : Efficacité et tolérance de l'ustekinumab par voie sous-cutanée dans la maladie de Crohn réfractaire aux anti-TNF : étude rétrospective et multicentrique.

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : DES d'Hépatogastroentérologie

Mots-clés : Maladie de Crohn réfractaire ; ustekinumab par voie sous-cutanée ; anti-TNF alpha ; immunosuppresseur

Résumé :

Contexte : L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sous-unité commune des interleukines 12 et 23 ayant montré son efficacité en traitement d'induction et de maintenance dans la maladie de Crohn (MC) luminale. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ustekinumab par voie sous-cutanée dans une cohorte de malades atteints de MC réfractaire aux anti-TNF.

Méthode : Nous avons mené une étude observationnelle et rétrospective au sein de 20 centres du GETAID. Tous les malades ayant reçu au moins une injection d'ustekinumab par voie sous-cutanée pour une MC active résistante aux anti-TNF et ayant été suivi au moins trois mois ont été inclus de manière consécutive. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la proportion de malades présentant une réponse clinique sans corticoïdes à trois mois de l'introduction de l'ustekinumab.

Résultats : Une réponse clinique à trois mois a été observée chez 79/122 (65%) malades. La prescription d'un traitement immunosuppresseur à l'introduction de l'ustekinumab était associée de façon significative à une réponse clinique au traitement avec un odds ratio à 5.43 (IC95%: 1.14- 25.77; p = 0.03). Après un suivi médian de 9.8 mois (IQR: 5.3-14.5 mois), la probabilité cumulée de maintenir une réponse clinique à 6 et 12 mois de traitement par ustekinumab était respectivement de 93% et 68%.

Conclusion : Deux malades sur trois atteints de MC réfractaire à au moins un anti-TNF présentent une réponse clinique à l'ustekinumab administré par voie sous-cutanée. En attendant les résultats d'études de phase III, l'ustekinumab doit être considéré comme une alternative thérapeutique intéressante en cas de MC réfractaire aux anti-TNF.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre Desreumaux

Asseseurs :

Monsieur le Professeur David Laharie

Madame le Docteur Maria Nachury

Monsieur le Docteur Romain Gérard

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Benjamin Pariente