



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt des dosages sanguins résiduels d'ustékinumab chez les
patients atteints de maladie de Crohn**

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2017 à 18h
Au Pôle Recherche
Par Claire PAINCHART

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX

Assesseurs :

Madame le Professeur Myriam LABALETTE

Madame le Docteur Séverine BRABANT

Madame le Docteur Maria NACHURY

Madame le Docteur Médina BOUALIT

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 ABREVIATIONS

| | |
|-------------|--|
| MC | Maladie de Crohn |
| MICI | Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin |
| UST | Ustékinumab |
| HBI | Harvey Bradshaw Index |
| PGA | Physician Global Assessment |
| CRP | Protéine-C réactive |
| TNF | Facteur de nécrose tumorale |
| ROC | Caractéristique de fonctionnement du récepteur |
| IQR | Ecart interquartile |

Table des matières

| | |
|--|----|
| RESUME | 1 |
| INTRODUCTION | 3 |
| MATERIELS ET METHODES | 5 |
| I. Population et déroulement de l'étude | 5 |
| II. Suivi des malades..... | 5 |
| III. Définition de la réponse au traitement..... | 6 |
| IV. Mesure des taux résiduels sériques en UST | 6 |
| V. Analyse statistique..... | 7 |
| RESULTATS | 9 |
| I. Cohorte d'entretien | 9 |
| a. Caractéristiques des patients à l'introduction de l'UST..... | 9 |
| b. Caractéristiques des patients lors du dosage d'UST | 11 |
| c. Réponse au traitement | 11 |
| II. Cohorte d'induction..... | 14 |
| a. Caractéristiques des patients | 14 |
| b. Evaluation au terme de la phase d'induction (semaine 12) (Figure 2) | 16 |
| c. Evaluation en entretien (semaine 28)..... | 17 |
| d. Identification d'un seuil optimal d'UST au terme de la phase d'induction prédictif d'une réponse prolongée | 18 |
| DISCUSSION | 21 |
| CONCLUSION..... | 25 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 26 |

RESUME

Contexte : L'ustekinumab (UST) a été montré comme étant efficace dans la maladie de Crohn (MC) luminale réfractaire aux anti-TNF dans des essais de phase 2 et de phase 3. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre les taux résiduels sériques d'UST, la présence d'anticorps dirigés contre l'UST, et la réponse à l'induction et au maintien d'un traitement par UST chez les patients atteints de MC.

Méthode : Etude prospective monocentrique incluant tous les patients atteints de MC réfractaire aux anti-TNF ayant reçu de l'UST de septembre 2015 à janvier 2017. Les patients recevaient 90 mg d'UST en sous-cutané aux semaines 0, 4 et 12, puis toutes les 8 semaines. Deux cohortes ont été analysées : une cohorte d'induction et une cohorte d'entretien (>3mois d'UST). Les réponses clinique, biologique et iconographique à l'UST ont été évaluées prospectivement. Les taux résiduels d'UST et les anticorps anti-UST ont été dosés ponctuellement dans la cohorte d'entretien, et au terme de la phase d'induction du traitement (semaine 12) et en entretien (semaine 28) dans la cohorte d'induction.

Résultats : Quarante-neuf patients ont été recrutés dans la cohorte d'entretien. Une réponse clinique était observée chez 73% des patients. Les concentrations moyennes d'UST étaient de 1880 ± 1403 ng/ml. Les taux d'ustékinumabémie étaient comparables chez les patients ayant une réponse clinique, biologique ou iconographique et chez les patients n'ayant pas de réponse. Vingt-trois patients consécutifs ont été inclus dans la cohorte d'induction. A la semaine 12, la réponse clinique était de 57% (13/23) et la

réponse biologique de 48% (11/23). Les concentrations moyennes UST étaient de 1453 ± 1147 ng/mL. Il existait une différence significative entre les patients répondeurs biologiques (1716 ng/mL; IQR: 1206-2727) et les non répondeurs (559 ng/mL; IQR: 440-1183; $p=0,02$). Une ustékinumabémie ≥ 1095 ng/mL au terme de la phase d'induction (semaine 12) était associée à une réponse biologique à 6 mois de traitement par UST (aire sous la courbe 0,80 ; sensibilité 79% ; spécificité 80%).

Conclusion : Nous confirmons dans une cohorte prospective que l'UST est un traitement efficace chez 2/3 des patients atteints de MC réfractaire aux anti-TNF à 6 mois de traitement. Les taux résiduels médians d'UST sont associés à une réponse biologique à au terme de la phase d'induction du traitement. En deçà d'un seuil d'ustékinumabémie de 1095 ng/mL au terme de la phase d'induction, l'optimisation de l'UST paraît justifiée afin d'obtenir une réponse prolongée au traitement.

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), alternant entre périodes d'activité et rémission clinique (1). Les molécules utilisées pour obtenir une rémission prolongée de la MC sont les thiopurines, le méthotrexate et principalement les anti-TNF (infliximab et adalimumab) (2,3). Cependant, chez les patients recevant un anti-TNF, environ un tiers est en échec primaire, un tiers est en échec secondaire et perd la réponse au traitement, ce qui nécessite à terme un changement de traitement chez deux malades sur trois (4). En dehors des anti-TNF, la seule biothérapie actuellement disponible en France pour les malades atteints de MC est l'ustekinumab (UST). L'UST est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humanisé qui inhibe l'activité biologique de l'interleukine-12 (IL-12) et de l'interleukine-23 (IL-23) via un blocage de leur sous-unité commune p40. Ainsi, l'UST inhibe à la fois les voies T-helper 1 et T-helper 17 impliquées dans la pathogenèse de la MC (5,6). Il a été montré dans des études de phase 2 et 3 que l'UST était efficace en traitement d'induction (voie intra-veineuse) et d'entretien (voie sous-cutanée) chez les patients atteints de MC modérée à sévère (7). Plusieurs études de vraie vie ont confirmé ces résultats, rapportant une efficacité de l'UST en sous-cutané chez 65% des malades à 3 mois, 70% à 1 an (8,9) et plus de 50% à 2 ans (10), avec une efficacité sur la rémission profonde (11).

Les dosages des taux sériques et des anticorps dirigés contre les biothérapies peuvent être utiles pour aider à la prise en charge des MICI et des autres maladies médiées par l'immunité (IMID). Concernant les anti-TNF (infliximab et adalimumab), il a été montré dans de nombreux travaux que les taux résiduels des patients atteints de MC en rémission étaient significativement plus élevés que ceux des patients présentant des signes d'activité de la maladie. De plus, il a été rapporté que le développement d'anticorps dirigés contre les anti-TNF (infliximab et adalimumab) et que des taux résiduels sériques bas du médicament étaient des facteurs prédictifs de l'échec du traitement anti-TNF (12). Suite à cela, des stratégies thérapeutiques basées sur le monitoring des traitements anti-TNF, comprenant le dosage des taux résiduels sériques et des anticorps dirigés contre le médicament, ont été proposées pour aider les cliniciens à adapter les traitements anti-TNF (optimisation précoce, changement de traitement ou maintien de la dose d'entretien) (13–15). Peu de données sont actuellement disponibles chez les patients atteints de MC concernant les taux résiduels sériques d'UST et la présence d'anticorps dirigés contre l'UST.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'association entre les taux résiduels sériques d'UST, la présence d'anticorps anti-UST et la réponse à l'induction et au maintien du traitement par UST chez les patients atteints de MC.

MATERIELS ET METHODES

I. Population et déroulement de l'étude

Du mois de septembre 2015 au mois de janvier 2017, nous avons mené une étude prospective dans le centre tertiaire en MICI de l'hôpital Claude Huriez à Lille. Tous les patients consécutifs âgés de plus de 18 ans, atteints de MC modérée à sévère, réfractaires ou intolérants aux anti-TNF, chez qui était initié ou qui recevaient un traitement par UST, ont été inclus.

Deux cohortes de patients ont été analysées. Une cohorte d'entretien prospective, constituée de patients recevant de l'UST depuis plus de 3 mois. Dans cette cohorte, les patients ont eu une visite de suivi avec dosage résiduel d'UST (avant l'injection d'entretien) et des anticorps anti-UST. La deuxième cohorte était une cohorte d'induction, longitudinale et prospective, constituée de patients initiant un traitement par UST, recevant 90mg d'UST par voie sous-cutanée aux semaines 0, 4 et 12, puis toutes les 8 semaines. Ces patients ont ensuite été évalués au terme de la phase d'induction du traitement (semaine 12) et durant la phase d'entretien (semaine 28).

II. Suivi des malades

Les patients ont été évalués prospectivement. A chaque évaluation prévue, pour les deux cohortes, les paramètres suivants ont été recueillis : l'indice d'Harvey Bradshaw (HBI) ou le « physician global assessment » (PGA) si l'HBI n'était pas applicable, la prescription concomitante de traitements immunosuppresseurs ou de corticoïdes, l'optimisation du traitement par UST avant l'évaluation, les hospitalisations

liées à la MC et les interventions chirurgicales durant le suivi. Les taux sanguins de protéine-C réactive (CRP), d'UST et les anticorps anti-UST ont été mesurés juste avant l'injection d'UST à chaque évaluation. Au sein de la cohorte d'entretien, une évaluation endoscopique/iconographique a été réalisée à deux reprises : dans les six mois précédant l'induction en UST, et dans les deux mois encadrant l'injection d'UST. Cette évaluation endoscopique/iconographique comparait deux examens similaires : iléo-coloscopie, entéroIRM ou IRM périnéale.

III. Définition de la réponse au traitement

La réponse clinique à l'UST était définie par une réduction de l'HBI de 3 points ou selon le PGA si l'HBI n'était pas applicable. La rémission clinique était définie par un HBI inférieur strictement à 5. La perte de réponse par une augmentation de l'HBI ou selon l'évaluation globale du médecin.

La réponse biologique était définie par une CRP inférieure à 5mg/L au moment du suivi.

La réponse iconographique était définie par une amélioration des lésions endoscopiques, à l'entéroIRM ou à l'IRM périnéale entre les deux évaluations (initiation de l'UST et dans les deux mois encadrant le dosage).

IV. Mesure des taux résiduels sériques en UST

Tous les échantillons de sang et les résultats ont été recueillis et analysés en aveugle, jusqu'à la fin de l'étude. Les taux résiduels sériques d'UST et les anticorps

anti-UST ont été quantifiés à l'aide d'une méthode immuno-enzymatique de type ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay ou dosage immuno-enzymatique sur support solide) en microplaque. Sur la microplaque de dosage du médicament est fixé de l'anticorps anti-UST. L'échantillon de sang du patient est dilué et distribué dans un puits de la microplaque. S'il contient de l'UST, celui-ci va se fixer à l'anticorps anti-UST adsorbé. Après lavage, on ajoute un anticorps anti-UST biotinylé, avant l'étape de révélation par chronogénèse et lecture sur un spectrophotomètre. De même, sur la microplaque de recherche d'anticorps anti-UST, est fixé de l'UST, puis, après incubation de l'échantillon du patient et lavage, on ajoute de l'UST biotinylé, avant l'étape de révélation (LISA TRACKER Duo Ustekinumab, Laboratoires Theradiag, Marne La Vallée, France). Pour le dosage de l'ustekinumabémie, nous avons utilisé une dilution à 1/400^{ème} (au lieu de 1/100^{ème}) afin d'augmenter la gamme de mesure du médicament, les dosages allant alors de 160 à 4000ng/mL (au lieu de 40 à 1000ng/mL).

V. Analyse statistique

Nous avons évalué la corrélation entre les réponses clinique, biologique et iconographique au traitement par UST, avec les taux résiduels sériques d'UST et la présence d'anticorps dirigés contre l'UST. Les différences entre les groupes indépendants ont été évaluées par l'utilisation d'un test de comparaison de médianes (Test exact de Mann-Whitney). Les variables quantitatives ont été rapportées en médiane avec leur intervalle interquartile de 25% à 75%. Les analyses des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic, ou caractéristique de fonctionnement du

récepteur) et de l'aire sous la courbe ont été utilisées pour identifier le meilleur seuil résiduel d'UST qui pourrait prédire une réponse clinique, biologique ou iconographique. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel Stata 14 (StataCorp LP, 4905 Lakeway Drive, College Station, TX 77845 USA).

RESULTATS

I. Cohorte d'entretien

a. Caractéristiques des patients à l'introduction de l'UST

Quarante-neuf patients ont été recrutés dans la cohorte d'entretien. Trente-deux (69%) patients étaient des femmes, l'âge moyen à l'introduction de l'UST était de $37,5 \pm 11$ ans et la durée moyenne de la maladie à l'introduction de l'UST était de $13,7 \pm 7,5$ ans. Tous les patients avaient déjà reçu un anti-TNF et 44 (90%) étaient en échec de deux anti-TNF. Douze patients (24%) avaient un tabagisme actif au moment de l'introduction de l'UST et 28 (57%) avaient un antécédent de résection chirurgicale. Trente-deux patients (65%) étaient sous immunosuppresseur de façon concomitante au moment de l'introduction de l'UST (12 (24%) traités par thiopurines et 20 (41%) par méthotrexate). Dix-neuf (39%) patients étaient sous corticoïdes de façon concomitante. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'introduction de l'UST, cohorte d'entretien.

| | Cohorte d'entretien (n=49) |
|--|-----------------------------------|
| Sexe féminin, n (%) | 32 (65) |
| Age moyen à l'introduction de l'UST (années)* | 35,7 ± 11 |
| Durée moyenne de la maladie (années)* | 13,7 ± 7,5 |
| Tabagisme actif, n (%)* | 12 (24) |
| Antécédent de résection chirurgicale, n (%)* | 28 (57) |
| Echec ≥ 2 anti-TNF, n (%)* | 44 (90) |
| Phénotype de la MC, n (%) | |
| - Sténosant | 35 (71) |
| - Sténosant et fistulisant | 14 (29) |
| - Fistulisant | 0 (0) |
| Indication de l'introduction de l'UST, n (%) | |
| - Maladie luminale | 31 (63) |
| - Maladie périnéale | 5 (10) |
| - Luminale et périnéale | 12 (24) |
| - Manifestations extra-intestinales | 1 (2) |
| IS concomitants, n (%)* | 32 (65) |
| - Thiopurines | 12 (24) |
| - Méthotrexate | 20 (41) |
| CT concomitants, n (%)* | 19 (39) |

*Au moment de l'introduction du traitement par UST **

Liste des abréviations : MC, maladie de Crohn ; TNF, Tumor Necrosis Factor ; UST, ustekinumab ;

IS, immunosuppresseurs ; CT, corticoïdes ; n, nombre de patients.

b. Caractéristiques des patients lors du dosage d'UST

Au moment du dosage, le temps moyen de traitement par UST était de $8,9 \pm 7,3$ mois. Vingt-huit patients (57%) recevaient un immunosuppresseur de façon concomitante et deux (4%) étaient traités par corticoïdes. Douze patients (24%) ont été optimisés, recevant de l'UST toutes les 4 semaines. Les données iconographiques étaient disponibles chez 18/49 (37%) patients aux deux évaluations (Iléo-coloscopie, entéroIRM ou IRM périnéale dans les six mois précédant l'introduction du traitement et examen similaire dans les deux mois avant ou après le dosage). A l'évaluation, les concentrations moyennes d'UST étaient de 1880 ± 1403 ng/mL (les dosages après dilution au 1/400^{ème} allant de 160 à 4000ng/mL). Aucun patient n'avait d'anticorps anti-UST détectables (0/49).

c. Réponse au traitement

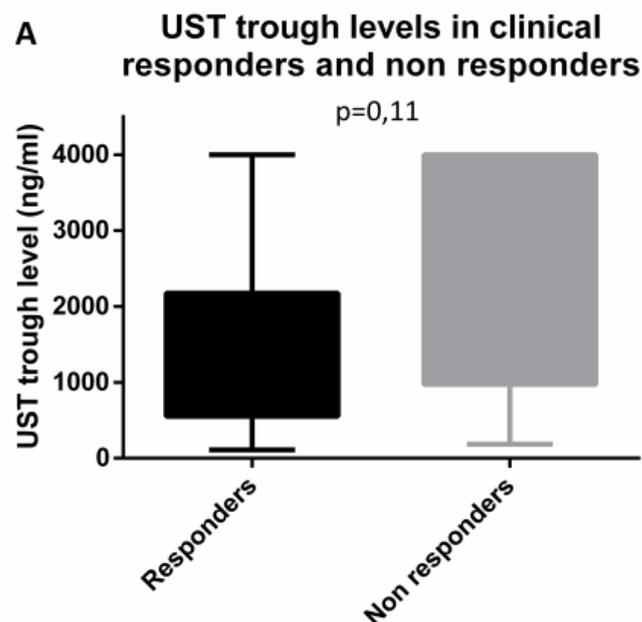
La réponse clinique était observée chez 36/49 (73%) patients. Il n'y avait pas de différence significative entre les taux résiduels médians d'UST chez les patients en réponse clinique (médiane 1359ng/mL ; IQR : 571-2116) et les patients ne répondant pas cliniquement au traitement (médiane 2740ng/mL ; IQR : 1496-4000, $p=0,11$) (Figure 1A).

La réponse biologique était observée chez 17/49 (35%) patients. Il n'y avait pas de différence significative de taux résiduel médian d'UST entre les patients répondant biologiquement (médiane 1851ng/mL ; IQR : 925-4000) et les patients ne répondant pas biologiquement au traitement (médiane 1581ng/mL ; IQR : 600-1154, $p=0,44$) (Figure 1B).

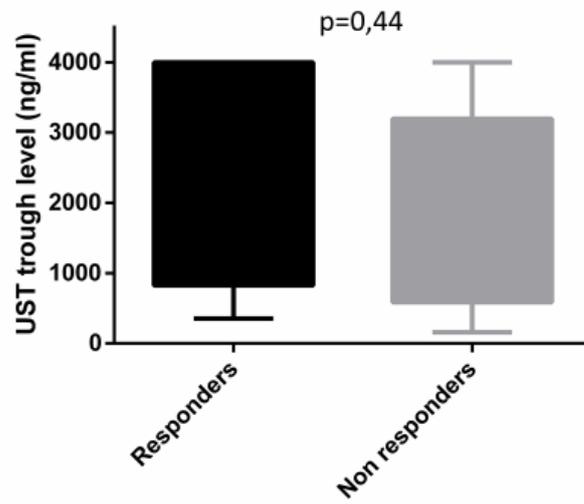
La réponse iconographique/endoscopique était observée chez 13/18 (72%) patients. Il n'y avait pas de différence significative entre les taux résiduels médians d'UST des patients répondant sur le plan iconographique (médiane 1938ng/mL ; IQR : 1398-4000) et ceux ne répondant pas (médiane 2740ng/mL ; IQR : 365-3494, $p=0,85$) (Figures 1C).

Figure 1 : (A) Boxplot des taux résiduels sériques d'UST chez les patients en réponse clinique ou non au traitement ($p=0,11$). (B) Boxplot des taux résiduels sériques d'UST chez les patients en réponse biologique ou non au traitement ($p=0,44$). (C) Boxplot des taux résiduels sériques d'UST chez les patients en réponse iconographique ou non au traitement ($p=0,85$).

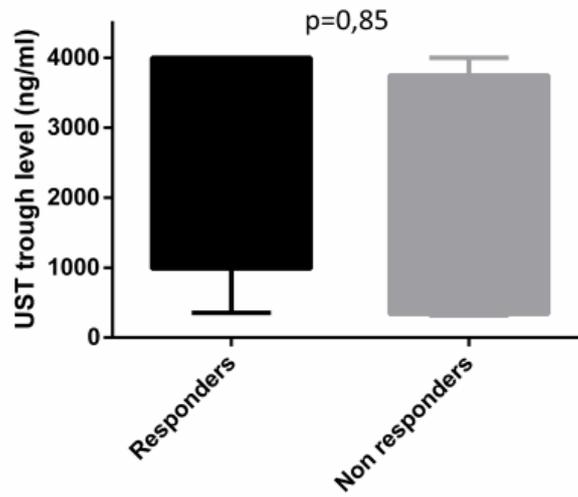
Les bords supérieurs et inférieurs du diagramme en boîte représentent le 1^{er} et le 3^{ème} quartile, et les extrémités supérieures et inférieures des « moustaches » représentent les valeurs extrêmes d'ustekinumabémie, nos dosages allant de 160 à 4000ng/mL après dilution au 1/400^{ème}.



B UST trough levels in biological responders and non responders



C UST trough levels and iconographic response



II. Cohorte d'induction

a. Caractéristiques des patients

Vingt-trois patients consécutifs ont été inclus dans la cohorte d'induction. Quatorze (61%) patients étaient des femmes, l'âge moyen à l'introduction de l'UST était de 35,8 \pm 11 ans et la durée moyenne de la maladie à l'introduction de l'UST était de 15 \pm 8 ans. Cinq (22%) patients avaient un tabagisme actif au moment de l'introduction de l'UST et 13 (56%) avaient un antécédent de résection chirurgicale. Tous les patients avaient déjà reçu un anti-TNF, et 21 (91%) étaient en échec de deux anti-TNF. Quinze (65%) patients recevaient un immunosuppresseur de façon concomitante (7 (30%) traités par des thiopurines et 8 (35%) par méthotrexate) et 6 (26%) patients recevaient des corticoïdes de façon concomitante au moment de l'introduction. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'introduction de l'UST, cohorte d'induction.

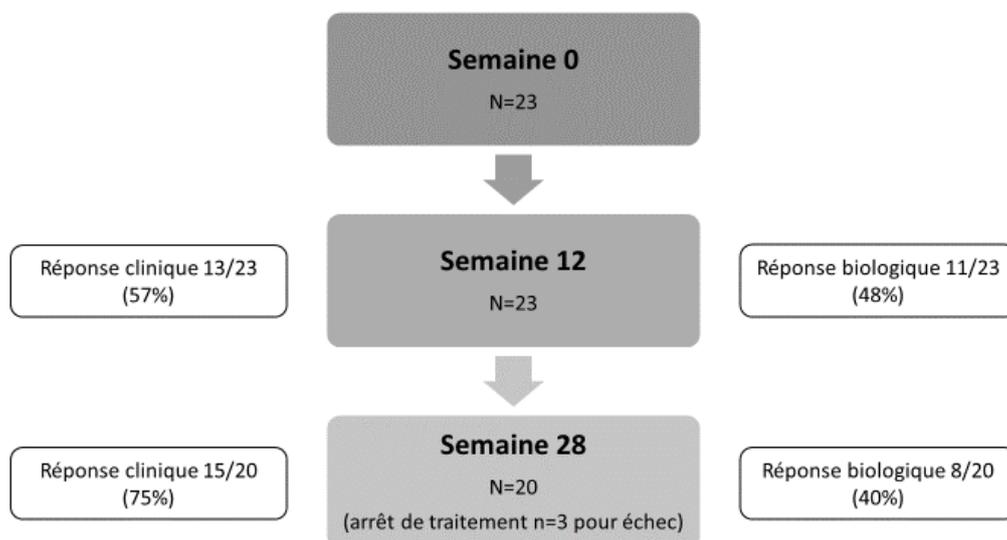
| | Cohorte d'induction (n=23) |
|--|----------------------------|
| Sexe féminin, n (%) | 14 (61) |
| Age moyen à l'introduction de l'UST (années)* | 35,8 ± 11 |
| Durée moyenne de la maladie (années)* | 15 ± 8 |
| Tabagisme actif, n (%)* | 5 (22) |
| Echec ≥ 2 anti-TNF, n (%) | 21(91) |
| Antécédent de chirurgie, n (%)* | 13 (56) |
| Phénotype, n (%) | |
| - Sténosant | 18 (78) |
| - Sténosant et fistulisant | 5 (22) |
| - Fistulisant | 0 (0) |
| Indication de l'introduction de l'UST, n (%) | |
| - Maladie luminale | 14 (61) |
| - Maladie périnéale | 4 (17) |
| - Luminale et périnéale | 4 (17) |
| - Manifestations extra-intestinales | 1 (4) |
| IS concomitants, n (%)* | 15 (65) |
| - Thiopurines | 7 (30) |
| - Méthotrexate | 8 (35) |
| CT concomitants, n (%)* | 21 (91) |

*Au moment de l'introduction du traitement par UST **

Liste des abréviations : MC, maladie de Crohn ; TNF, Tumor Necrosis Factor ; UST, ustekinumab ; IS, immunosuppresseurs ; CT, corticoïdes ; n, nombre de patients.

À la fin de la phase d'induction (semaine 12), les données étaient disponibles pour 23/23 patients ; en entretien (semaine 28), les données étaient disponibles pour 20 patients, 3 patients ayant arrêté l'UST avant la semaine 28 en raison d'un échec du traitement ; la figure 2 représente le flow chart des patients de la cohorte d'induction.

Figure 2 : Flow chart des patients de la cohorte d'induction.

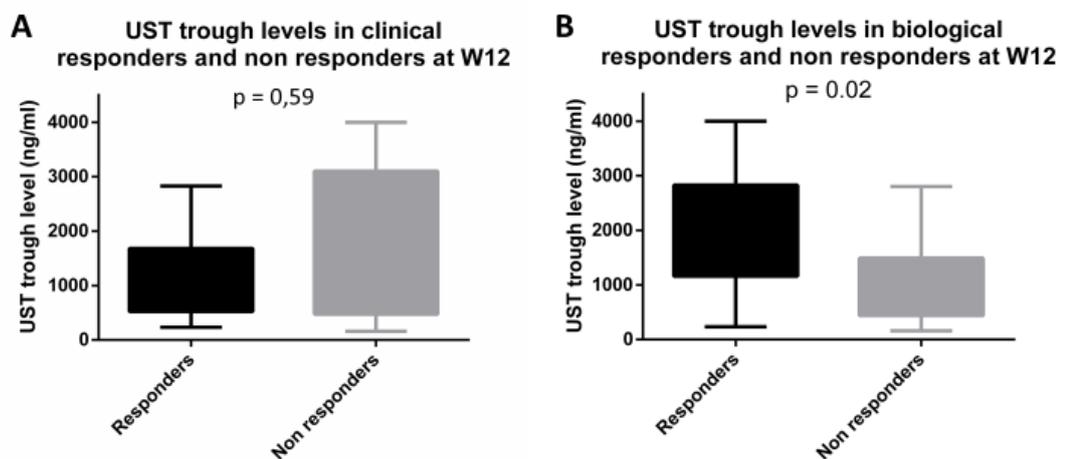


b. Evaluation au terme de la phase d'induction (semaine 12) (Figure 2)

À la fin de la phase d'induction, une réponse clinique était observée chez 13/23 (57%) patients. Les concentrations moyennes UST étaient de 1453 ± 1147 ng/mL. Aucun patient n'avait d'anticorps dirigés contre l'UST. Il n'y avait pas de différence significative entre les taux résiduels médians d'UST des patients ayant répondu cliniquement à l'induction (médiane 1160ng/mL ; IQR : 603-1644) et des patients n'ayant pas répondu (médiane 1556ng/mL ; IQR : 494-2758, $p = 0,59$) (Figure 3A).

Une réponse biologique était observée chez 11/23 (48%) patients. Les patients présentant une réponse biologique avaient une concentration résiduelle sérique d'UST significativement plus élevée (médiane 1716ng/mL ; IQR : 1206-2727) que les patients n'ayant pas répondu biologiquement (médiane 559ng/mL ; IQR : 440-1183, $p = 0,02$) (Figure 3B).

Figure 3 : (A) Boxplot des taux résiduels sériques d'UST chez les patients en réponse clinique ou non à S12 ($p=0,59$). (B) Boxplot des taux résiduels sériques d'UST chez les patients en réponse biologique ou non à S12 ($p=0,02$).

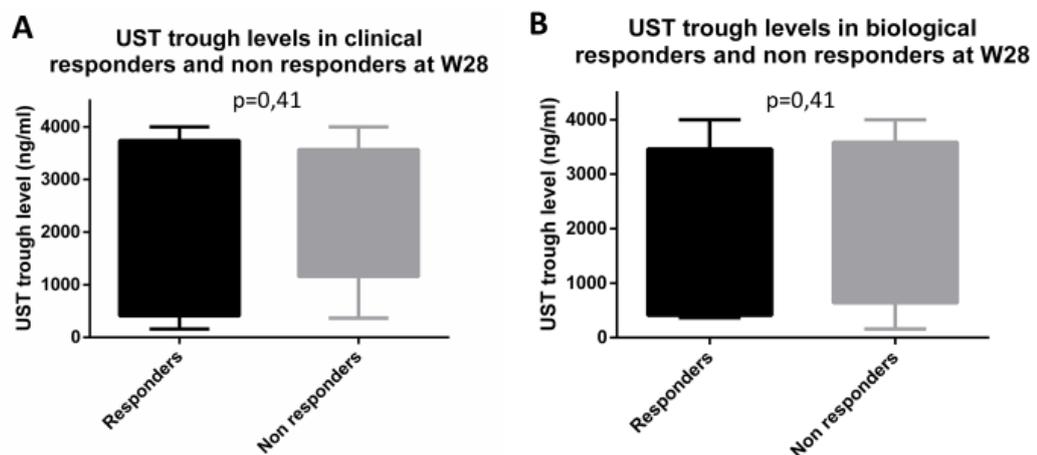


c. Evaluation en entretien (semaine 28)

Une réponse clinique était observée chez 15/20 (75%) des patients et une réponse biologique était observée chez 8/20 (40%) patients. Les concentrations moyennes d'UST étaient de 1885 ± 1481 ng/mL. Aucun patient n'avait d'anticorps détectables

(0/20). Il n'y avait pas de différence significative dans les concentrations médianes d'UST entre les patients présentant ou non une réponse clinique (médiane 921ng/mL ; IQR : 503-2879 et 2740ng/mL ; IQR : 1950-3133 respectivement, $p=0,41$) ou présentant ou non une réponse biologique (médiane 617ng/mL ; IQR : 411-2388 et 1985ng/mL ; IQR : 827-3285 respectivement, $p=0,41$) (Figures 4A et 4B).

Figure 4 : (A) Boxplot des taux résiduels sériques d'UST chez les patients en réponse clinique ou non à S28, $p=0,41$. (B) Boxplot des taux résiduels sériques d'UST chez les patients en réponse biologique ou non à S28, $p=0,41$.



d. Identification d'un seuil optimal d'UST au terme de la phase d'induction prédictif d'une réponse prolongée

Des analyses des courbes ROC et de l'aire sous la courbe ont été utilisées au terme de la phase d'induction d'UST (semaine 12) pour identifier le seuil résiduel

optimal d'UST pouvant prédire une réponse clinique, biologique ou iconographique dans les 6 mois de traitement.

Au terme de la phase d'induction (semaine 12), l'analyse des courbes ROC et de l'aire sous la courbe indiquait un seuil optimal d'ustekinumabémie de 1095ng/mL (aire sous la courbe 0,80, sensibilité 76,9%, spécificité 80%), comme prédictif d'une réponse biologique dans les six mois. (Figure 5A).

Aucune relation dose-effet n'a été démontrée en ce qui concernait la réponse clinique, iconographique, la nécessité d'optimisation du traitement ou la réponse à l'optimisation (Figure 5B, 5C).

Figure 5A : Courbe ROC de la réponse biologique basée sur les taux résiduels sériques d'UST à S12. La meilleure courbe ROC (aire sous la courbe 0,80 ; sensibilité 76,9% ; spécificité 80%) indique un seuil d'ustékinumabémie à la semaine 12 de 1095ng/mL.

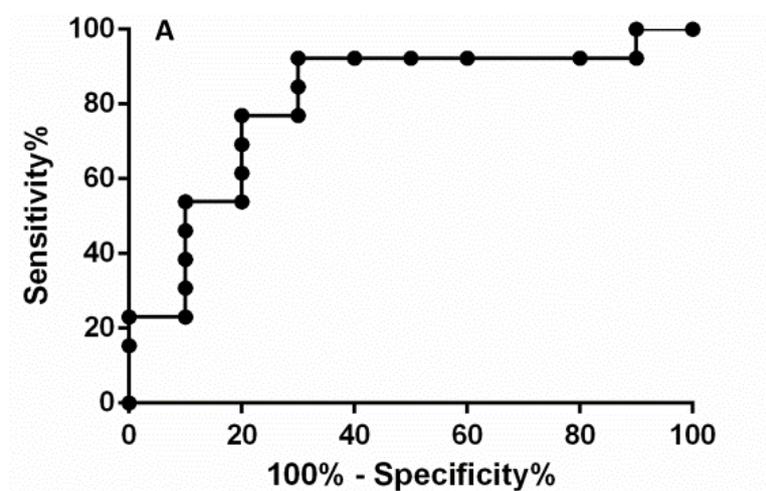
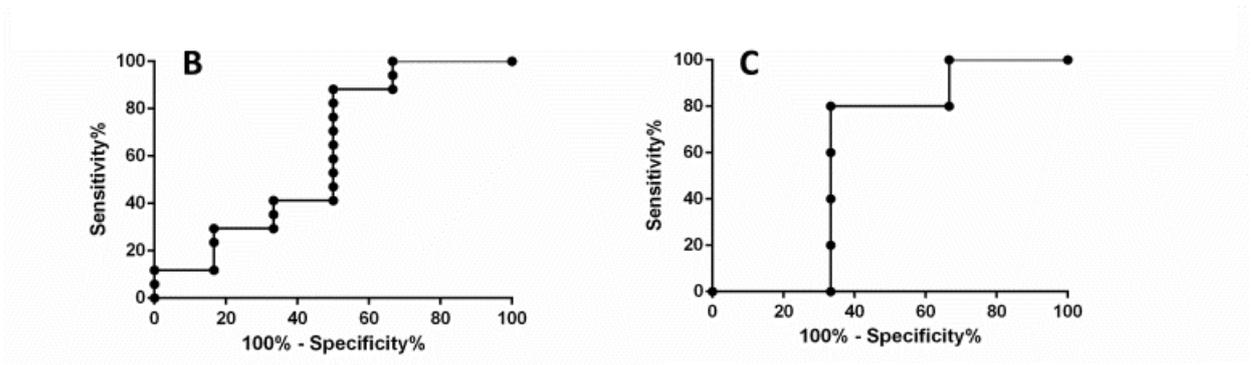


Figure 5 B et C : Courbes ROC de la réponse clinique (A) et de la réponse iconographique (B), basées sur les taux d'ustékinumabémie.



DISCUSSION

Nous confirmons que le traitement par UST est efficace chez la majorité des patients atteints de MC réfractaire aux anti-TNF en induction (57% des patients), et en entretien (plus de 70% des patients). De plus, nous montrons dans ce travail qu'il n'y a pas de différence significative dans les concentrations résiduelles sériques médianes d'UST entre les patients ayant une réponse clinique ou iconographique et les patients ne répondant pas au traitement. Néanmoins, une association entre les taux résiduels d'ustékinumabémie et la réponse biologique à la fin de la phase d'induction de l'UST (semaine 12), avec une différence significative entre les répondeurs et les non répondeurs biologiques, a été identifiée. De plus, nous montrons qu'un taux résiduel d'UST supérieur à 1095ng/mL à la semaine 12 est prédictif d'une réponse biologique à l'UST dans les six mois, suggérant qu'une optimisation du traitement par UST pourrait être envisagée chez les malades présentant un taux résiduel bas au terme de la phase d'induction du traitement.

De nombreuses études ont montré l'utilité des dosages des taux sériques résiduels d'anti-TNF (infliximab et adalimumab) dans la MC en cas de perte de réponse, avec le développement de stratégies thérapeutiques basées sur les résultats de ces dosages (12). Peu de données existent concernant les dosages des nouvelles biothérapies. Le Vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) et l'EMA (European Union Agency) chez les patients atteints de MC ou de Rectocolite Hémorragique (RCH) réfractaires aux traitements conventionnels, et dont le remboursement est

actuellement restreint en France aux patients atteints de RCH réfractaire aux anti-TNF (16,17). Récemment, Roblin et al. ont montré, dans la MC et la RCH, qu'il n'y avait pas de différence significative entre les taux résiduels sériques de Vedolizumab des patients ayant répondu cliniquement, et ceux des patients n'ayant pas répondu au traitement. En revanche, ils montrent que des taux de Vedolizumab bas (inférieur à 18,5µg/mL) sont associés à la nécessité d'une optimisation du traitement à la semaine 10 (18). Concernant l'UST, les premières données pharmacocinétiques proviennent des essais UNITI-1, UNITI-2 et IM-UNITI (7). Dans ces trois essais, une association était observée entre les taux résiduels sériques d'UST et la rémission clinique avec des taux résiduels plus élevés chez les patients en rémission clinique (7). Des résultats contradictoires ont été apportés par des études en dermatologie : dans une cohorte prospective de vraie vie portant sur 41 patients traités par UST pour un psoriasis, Menting et al. ont rapporté des concentrations d'UST comparables chez des patients avec et sans réponse clinique (19). De même, dans la seule étude de vraie vie publiée évaluant l'association entre les taux résiduels d'UST et la réponse au traitement chez des patients atteints de MC réfractaire aux anti-TNF, et recevant de l'UST par voie sous-cutanée, Battat et al. montrent que la réponse clinique n'est pas associée aux concentrations d'UST (20). En revanche, il était montré dans ce travail, qu'il existait une association entre des concentrations d'UST supérieure à 4,5µg/mL à la semaine 26, et la réponse biologique et endoscopique au traitement (20). Dans notre étude, nous confirmons que les taux résiduels sériques médians d'UST ne sont pas corrélés à la réponse clinique, mais qu'il existe une association entre les concentrations sériques résiduelles d'UST et la réponse biologique à la semaine 12 ; en effet, les patients ayant une réponse biologique à la semaine 12 avaient une concentration

résiduelle d'UST significativement plus élevée. Un résultat majeur que nous rapportons est qu'un taux résiduel d'UST supérieur à 1095ng/mL à la semaine 12 est prédictif d'une réponse biologique à l'UST dans les six mois. Ces résultats suggèrent l'intérêt de monitorer les patients traités par UST au terme de la phase d'induction, et d'envisager une optimisation du traitement chez les malades présentant un taux résiduel bas en fin de phase d'induction.

Dans les essais UNITI-1, UNITI-2 et IM-UNITI, les anticorps dirigés contre l'UST étaient détectés chez seulement 0,2% de patients après l'induction et chez 2,3% à la semaine 44 de traitement (7). Dans leur étude, Battat et al. n'ont pas observé d'anticorps détectables (20). Menting et al., dans leur étude prospective de patients traités par UST pour un psoriasis, ont relevé des anticorps anti-UST dans 7% des cas (3/41 patients) (19). Aucun patient de notre cohorte n'a développé d'anticorps anti-UST. Ceci laisserait supposer la faible immunogénicité de l'UST, et expliquerait un faible taux de perte de réponse à long terme au traitement. En effet, nous avons montré dans une étude du Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections du Tube Digestif (GETAID), dans une cohorte de 122 patients avec un temps médian sous UST de 26,6 mois, que plus de 50% des patients ont maintenu le traitement par UST pendant le suivi, sans perte de réponse, d'intolérance ou de chirurgie avec un bon profil de sécurité (10).

La principale limite de notre travail est la petite taille de notre échantillon. Cependant, il s'agit d'une des plus importantes cohortes françaises de patients réfractaires aux anti-TNF et actuellement traités par UST. Par ailleurs, l'AMM de l'UST étant récente au niveau international, il est important de noter que les études de vraie

vie comportent de faibles effectifs, la plus importante étant une étude multicentrique du GETAID incluant 20 centres ayant regroupé 120 malades traités par UST (8). Contrairement aux essais UNITI-1, UNITI-2 et IM-UNITI (7) et aux études concernant les taux résiduels sériques d'anti-TNF (12) nous n'avons pas trouvé de différence statistique dans les taux résiduels sériques d'UST entre les patients ayant répondu cliniquement et les patients n'ayant pas répondu cliniquement au traitement. Nos résultats sont néanmoins semblables à ceux rapportés par Battat et al. et Menting et al. dans leurs études respectives de vraie vie (19,20). Enfin, les patients de notre cohorte d'induction bénéficiaient d'une induction d'UST par voie sous-cutanée, la FDA n'ayant approuvé que très récemment une induction par voie intra-veineuse basée sur le poids des patients (21). Ceci a pu affecter les données pharmacocinétiques à l'induction du traitement. En effet, l'inconvénient des médicaments administrés par voie sous cutanée est qu'il est difficile de prédire le moment exact du pic de concentration et du taux résiduel en raison des différences dans l'absorption, la dégradation et la distribution du médicament. Cependant plusieurs séries ont montré, que l'induction d'UST par voie sous-cutanée était efficace et bien tolérée chez les patients atteints de MC réfractaire aux anti-TNF (8,9). D'autres études prospectives de pharmacocinétique avec induction par voie intra-veineuse pourraient être menées à l'avenir.

CONCLUSION

Nous confirmons dans cette cohorte prospective que l'UST est efficace chez 2/3 des patients atteints de MC réfractaire aux anti-TNF. Les taux résiduels sériques médians d'UST ne sont pas corrélés à la réponse clinique ou iconographique ni au terme de la phase d'induction du traitement par UST, ni en entretien, mais sont associés à une réponse biologique à la fin de la phase d'induction avec des concentrations d'UST significativement plus élevées chez les répondeurs biologiques. De plus, en deçà d'un seuil d'ustekinumabémie de 1095ng/mL, une optimisation du traitement par UST paraît justifiée pour obtenir une réponse prolongée au traitement. D'autres essais prospectifs et de forte puissance sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet Lond Engl.* 3 nov 2012;380(9853):1590-605.
2. 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 Lond Engl.* 4 mai 2002;359(9317):1541-9.
3. 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.* janv 2007;132(1):52-65.
4. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol.* avr 2011;106(4):685-98.
5. Peluso I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-12 and Th1 immune response in Crohn's disease: pathogenetic relevance and therapeutic implication. *World J Gastroenterol.* 21 sept 2006;12(35):5606-10.
6. Neurath MF. IL-23: a master regulator in Crohn disease. *Nat Med.* janv 2007;13(1):26-8.
7. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 17 2016;375(20):1946-60.
8. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al. Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2016;14(2):242-250.e1-2.
9. 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.* nov 2014;8(11):1516-22.
10. DOP027 Long-term efficacy and safety of ustekinumab in refractory Crohn's disease patients: a multicenter retrospective experience [Internet]. [cité 6 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstracts/abstracts-2017/item/dop027-long-term-efficacy-and-safety-of-ustekinumab-in-refractory-crohn-s-disease-patients-a-multicenter-retrospective-experience-2.html>
11. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* mai 2017;45(9):1232-43.

12. Roblin X, Rinaudo M, Sparrow MP, Moreau A, Phelip JM, Genin C, et al. Pharmacokinetics in IBD: ready for prime time? *Curr Drug Targets*. 2014;15(11):1049-55.
13. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Phelip J-M, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. nov 2013;19(12):2568-76.
14. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. août 2014;109(8):1250-6.
15. Williet N, Paul S, Peyrin-Biroulet L, Roblin X. Pharmacokinetics of Infliximab and Reduction of Treatment for Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. avr 2016;61(4):990-5.
16. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=125476>
17. European Medicines Agency - - Entyvio [Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002782/human_med_001751.jsp&mid=WC0b01
18. Williet N, Boschetti G, Fovet M, Di Bernado T, Claudez P, Del Tedesco E, et al. Association Between Low Trough Levels of Vedolizumab During Induction Therapy for Inflammatory Bowel Diseases and Need for Additional Doses Within 6 Months. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 24 nov 2016;
19. Menting SP, van den Reek JMPA, Baerveldt EM, de Jong EMGJ, Prens EP, Lecluse LLA, et al. The correlation of clinical efficacy, serum trough levels and antidrug antibodies in ustekinumab-treated patients with psoriasis in a clinical-practice setting. *Br J Dermatol*. sept 2015;173(3):855-7.
20. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, et al. Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. sept 2017;15(9):1427-1434.e2.
21. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=761044>

AUTEUR : PAINCHART Claire

Date de Soutenance : 26 septembre 2017

Titre de la Thèse : Intérêt des dosages sanguins résiduels d'ustékinumab chez les patients atteints de maladie de Crohn

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Hépatogastro-entérologie

DES + spécialité : Hépatogastro-entérologie

Mots-clés : Maladie de Crohn, Taux résiduels sériques d'ustékinumab, anticorps anti-ustékinumab.

Contexte : L'ustékinumab (UST) a été montré comme étant efficace dans la maladie de Crohn (MC) luminale réfractaire aux anti-TNF dans des essais de phase 2 et de phase 3. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre les taux résiduels sériques d'UST, la présence d'anticorps dirigés contre l'UST, et la réponse à l'induction et au maintien d'un traitement par UST chez les patients atteints de MC.

Méthode : Etude prospective monocentrique incluant tous les patients atteints de MC réfractaire aux anti-TNF ayant reçu de l'UST de septembre 2015 à janvier 2017. Les patients recevaient 90 mg d'UST en sous-cutané aux semaines 0, 4 et 12, puis toutes les 8 semaines. Deux cohortes ont été analysées : une cohorte d'induction et une cohorte d'entretien (>3mois d'UST). Les réponses clinique, biologique et iconographique à l'UST ont été évaluées prospectivement. Les taux résiduels d'UST et les anticorps anti-UST ont été dosés ponctuellement dans la cohorte d'entretien, et au terme de la phase d'induction du traitement (semaine 12) et en entretien (semaine 28) dans la cohorte d'induction.

Résultats : Quarante-neuf patients ont été recrutés dans la cohorte d'entretien. Une réponse clinique était observée chez 73% des patients. Les concentrations moyennes d'UST étaient de 1880 ± 1403 ng/ml. Les taux d'ustékinumabémie étaient comparables chez les patients ayant une réponse clinique, biologique ou iconographique et chez les patients n'ayant pas de réponse. Vingt-trois patients consécutifs ont été inclus dans la cohorte d'induction. A la semaine 12, la réponse clinique était de 57% (13/23) et la réponse biologique de 48% (11/23). Les concentrations moyennes UST étaient de 1453 ± 1147 ng/mL. Il existait une différence significative entre les patients répondeurs biologiques (1716 ng/mL; IQR: 1206-2727) et les non répondeurs (559 ng/mL; IQR 440-1183; $p=0,02$). Une ustékinumabémie ≥ 1095 ng/mL au terme de la phase d'induction (semaine 12) était associée à une réponse biologique à 6 mois de traitement par UST (aire sous la courbe 0,80 ; sensibilité 79% ; spécificité 80%).

Conclusion : Nous confirmons dans une cohorte prospective que l'UST est un traitement efficace chez 2/3 des patients atteints de MC réfractaire aux anti-TNF à 6 mois de traitement. Les taux résiduels médians d'UST sont associés à une réponse biologique à au terme de la phase d'induction du traitement. En deçà d'un seuil d'ustékinumabémie de 1095 ng/mL au terme de la phase d'induction, l'optimisation de l'UST paraît justifiée afin d'obtenir une réponse prolongée au traitement.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX

Assesseurs : Madame le Professeur Myriam LABALETTE, Madame le Docteur Séverine BRABANT, Madame le Docteur Maria NACHURY et Madame le Docteur Médina BOUALIT

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Benjamin PARIENTE