

USTEKINUMAB - STELARA®

Cette fiche rédigée en 2016 et actualisée en 2020 par les gastroentérologues du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) a pour but de mieux faire connaître au patient le traitement qui lui est proposé.

Elle est destinée aux patients atteints de maladie de Crohn car elle tient compte des modalités spécifiques d'utilisation des médicaments dans cette maladie.

Elle constitue un complément à la fiche légale présente dans chaque lot de médicament.

Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org)

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

Comment Stelara® agit-il ?

Le principe actif de Stelara®, l'ustekinumab, est un anticorps monoclonal. Un anticorps monoclonal est un anticorps (c'est à dire une protéine) conçu pour reconnaître et se fixer sur une structure spécifique (appelée antigène) située dans l'organisme. L'ustekinumab a été 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 du tube digestif et d'autres processus qui sont à l'origine de la maladie de Crohn. En bloquant leur activité, l'ustekinumab réduit l'activité du système immunitaire et les symptômes de la maladie. Stelara® est produit par un procédé connu sous le nom de « technique de l'ADN recombinant » : il est 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.

Quelles études ont été menées, et quel est le bénéfice démontré par Stelara au cours de ces études ?

Stelara® a obtenu une première autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du psoriasis en France dès 2009, il est efficace et déjà commercialisé dans cette indication depuis 2010. Depuis, cette AMM a été élargie au rhumatisme associé au psoriasis. Depuis **Novembre 2016** l'ustekinumab a obtenu une **AMM** européenne (EMA, Agence Européenne du Médicament) pour le traitement de la **maladie de Crohn**. Depuis 2019, il a également obtenu une AMM Européenne pour le traitement de la rectocolite hémorragique. Pour ces deux indications, l'indication concerne les maladies modérées à sévères chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α , ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements. Ce traitement a démontré son efficacité sur les symptômes de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique dans des études de grande ampleur chez des patients en échec des anti-TNF (infliximab, adalimumab), et également chez des patients naïfs d'anti-TNF. L'ustekinumab, administré par voie veineuse, était plus efficace que le placebo (médicament inerte) pour induire une rémission clinique. Son efficacité à plus long terme par voie sous cutanée a également démontré son efficacité pour obtenir une rémission clinique jusqu'à 48 semaines de traitement en comparaison à un placebo.

MODALITÉS D'UTILISATION

Dans le cadre de l'AMM la première administration d'ustekinumab se fait par **voie intraveineuse** en milieu hospitalier, selon une dose adaptée au poids (*cf tableau ci-dessous*).

Poids du patient	Dose ^a
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg to ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

^a environ 6 mg/kg.

Ensuite, la 2ème injection se fait par **voie sous-cutanée**, 8 semaines plus tard à la dose de 90 mg, puis les injections suivantes, à la même dose, toutes les 8 à 12 semaines selon l'appréciation du médecin.

Le médicament se présente sous la forme de seringues pré-remplies. Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'auto-injecter le médicament à domicile, sinon il sera administré par une infirmière à domicile.

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

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

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débiter le traitement par ustekinumab, votre gastroentérologue s'assurera 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'ustekinumab 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 Stelara®.

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, hépatite C et le VIH. Votre médecin s'assure également 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 ustekinumab 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 facilite 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.

L'instauration d'un traitement par ustekinumab est l'occasion de vérifier que les vaccins sont à jour, et d'effectuer les rappels utiles. Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle, rotavirus. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement.

En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, de l'hépatite B ou du pneumocoque peuvent être réalisés (pour toute vaccination, consultez votre médecin qui sera en mesure de vous conseiller).

SUIVI MÉDICAL ET RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES

Durant le traitement, vous serez suivi par votre médecin qui décidera, si besoin, de réaliser des examens de surveillance.

1. L'HYPERSENSIBILITE A L'USTEKINUMAB

Dans les études cliniques de l'ustekinumab, des éruptions cutanées et des urticaires de type allergiques ont été observés chez moins de 1 % des patients. En cas de réaction de ce type votre médecin doit en être informé et décidera éventuellement de l'interruption du traitement.

Exceptionnellement des cas d'allergies sévères ont été décrits (gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, difficulté à respirer ou avaler) et nécessitent l'arrêt immédiat du médicament.

Rarement une rougeur et/ou une douleur au site d'injection peuvent apparaître, il ne s'agit pas d'allergie et cela ne nécessite pas l'arrêt du traitement.

2. LES INFECTIONS

L'ustekinumab agit en diminuant les interleukines 12 et 23 qui sont responsables de l'inflammation mais elles participent aussi à la lutte contre certaines infections. Cependant, grâce à son action très sélective, le médicament ne perturbe pas les autres mécanismes de défense qui continuent à assurer la protection de l'organisme contre les germes (virus, bactéries, champignons).

Dans les études comparant l'ustekinumab au placebo chez des patients atteints de psoriasis, de rhumatisme ou de maladie de Crohn, les taux d'infections sévères étaient les mêmes chez les patients qui recevaient l'ustekinumab et chez ceux qui recevaient le placebo.

Des infections ont été observées sous ustekinumab sans qu'il soit toujours certain qu'elles soient directement en rapport avec ce traitement. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les autres traitements, tels que les corticoïdes ou les immunosuppresseurs lorsqu'ils sont pris en même temps, peuvent favoriser la survenue d'infections. Il s'agit habituellement d'infections courantes : infections dentaires, infections virales des voies aériennes, rhinopharyngites, sinusites.

Dans de rares cas, il peut s'agir d'infections plus graves en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. On parle alors d'infection opportuniste. Un avis médical auprès de votre généraliste et/ou gastroentérologue est donc nécessaire en cas de **fièvre**.

3. . AUTRES EFFETS INDESIRABLES

Des céphalées (maux de tête), des vertiges, des nausées, des douleurs des muscles et des articulations peuvent survenir après les injections. Ils sont passagers et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements symptomatiques.

D'autres effets indésirables ont été signalés avec l'ustekinumab (infection de la peau, zona, psoriasis) mais ils sont beaucoup plus rares et la responsabilité du médicament dans leur survenue reste encore incertaine. L'ustekinumab est un traitement très surveillé et tous les incidents observés dans les pays où ils sont utilisés sont signalés, sans qu'on ait toujours la preuve formelle que le médicament en soit responsable.

Comme tous les immunosuppresseurs, Stelara® pourrait théoriquement augmenter le risque de cancer. Les patients ayant reçu Stelara® dans des études cliniques n'ont pas développé plus de tumeurs malignes que les patients qui recevaient le placebo.

4. PRECAUTION POUR LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

Il n'y a pas de donnée adaptée concernant l'utilisation de l'ustekinumab chez les femmes enceintes. Les études menées chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct ou indirect sur la gestation. Par mesure de précaution, il est recommandé de ne pas l'utiliser pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

On ne sait pas si l'ustekinumab est excrété dans le lait maternel humain ou s'il passe dans la circulation après son ingestion. L'arrêt de l'allaitement pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement ou l'arrêt du traitement doivent donc être réévalués avec votre médecin gastroentérologue, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement par STELARA pour la femme.