

7

Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'affections hématologiques et lymphomes ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Que faire avant le traitement en cas d'antécédent d'hémopathie maligne ?

L'ustékinumab inhibe à la fois la signalisation de l'IL-12 et de l'IL-23. Le risque d'apparition d'une pathologie néoplasique, notamment hématologique, est évoqué de principe lorsque le traitement interfère avec des cytokines de l'immunité comme le TNF- α ou l'IL-12/IL-23. Cependant, dans le développement préclinique de l'ustékinumab, il n'y a aucune observation pouvant suggérer une augmentation de risque d'hémopathie. Pendant la phase de développement clinique de la molécule (phases II et III), aucun sur-risque d'hémopathie n'a été détecté dans les essais de phases II et III.

Le RCP de l'ustékinumab et les recommandations EULAR 2015 ^(1, 2), ne font état d'aucune contre-indication ou précaution d'emploi concernant l'utilisation de l'ustékinumab chez les patients aux antécédents d'affections hématologiques.

En cas d'antécédent d'hémopathie maligne

Les patients avec antécédent d'hémopathie maligne n'ont pas été inclus dans les essais contrôlés randomisés. Peu de données observationnelles sont disponibles sur l'ustékinumab. Il n'existe donc pas d'étude chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes ou chez des patients qui ont continué leur traitement alors qu'ils avaient développé une tumeur maligne ou une hémopathie sous ustékinumab. **Ces manifestations ne font pas partie de la liste des effets indésirables qui ont été rapportés chez les patients traités par ustékinumab comparés aux patients traités par placebo dans les essais cliniques ⁽³⁾.** En conséquence, des précautions doivent être prises lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par ustékinumab.

- En pratique, en l'état actuel des connaissances, **dans le cas d'un antécédent récent (moins de 5 ans) d'hémopathie maligne, il est conseillé de ne pas initier un traitement par ustékinumab.**
- Toute décision d'instauration d'un traitement par ustékinumab chez un patient ayant un antécédent d'hémopathie maligne doit être prise en concertation avec un hématologue.

En cas de gammopathie monoclonale de signification indéterminée

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminées ne font pas partie de la liste des effets indésirables rapportés chez les patients traités par ustékinumab comparés aux patients traités par placebo dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ustékinumab dans le rhumatisme psoriasique ou le psoriasis.

En l'absence de données cliniques suffisantes, il est recommandé d'utiliser l'ustékinumab avec prudence en cas de gammopathies monoclonales de signification indéterminées, en distinguant différentes situations :

- **En cas d'une gammopathie monoclonale uniquement détectable sur l'immuno-fixation des protéines sériques (immunoglobuline monoclonale habituellement <1 g/l), survenant en dehors de tout contexte de syndrome lymphoprolifératif**, on peut considérer cette anomalie comme bénigne et **engager si besoin un traitement par ustékinumab**, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines sériques (trimestrielle ou semestrielle).
- **En cas d'une gammopathie monoclonale détectable** à l'électrophorèse des protéines sériques (immunoglobuline monoclonale habituellement >1 g/l), on peut schématiquement différencier deux cas de figure :

1/ celui d'une **gammopathie connue et stable**, suggérant qu'il s'agit d'une véritable gammopathie monoclonale de signification indéterminée d'allure bénigne.

Dans ce cas, **un traitement par ustékinumab peut être envisagé**, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines sériques (trimestrielle ou semestrielle). La progression de la gammopathie et/ou l'apparition d'une anomalie associée (baisse des autres immunoglobulines, cytopénie, protéinurie...) justifie l'arrêt du traitement par ustékinumab et des explorations complémentaires à la recherche d'un syndrome lymphoprolifératif, en particulier lymphome ou myélome.

2/ celui d'une **gammopathie découverte** lors du bilan pré-thérapeutique, sans que l'on en connaisse l'ancienneté et l'évolutivité.

Dans ce cas, **il est d'abord indispensable de rechercher des éléments en faveur d'un syndrome lymphoprolifératif, en particulier lymphome ou myélome**. Si cette recherche s'avère négative, un traitement par ustékinumab peut être utilisé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines sériques, initialement trimestrielle, puis semestrielle. En cas d'aggravation et/ou d'apparition d'une autre anomalie biologique, l'arrêt du traitement par ustékinumab est justifié.

En cas d'antécédent d'anomalie de la numération de la formule sanguine

Les anomalies de la NFS ne font pas partie des effets indésirables rapportés chez les patients traités par ustékinumab comparés aux patients traités par placebo dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ustékinumab dans le rhumatisme psoriasique ou le psoriasis.

Seule l'étude comparant l'ustékinumab au brodalumab (anti-IL17a) dans le psoriasis rapporte un taux de neutropénie pendant la phase d'induction à 0,8/100 patients-année dans le groupe ustékinumab contre 0 dans le groupe placebo ⁽⁴⁾. Ces neutropénies étaient dans la grande majorité modérées (PNN > 1000/mm³) et réversibles. Elles ne se sont pas accompagnées d'épisodes infectieux.

- En pratique, en l'état actuel des connaissances, **l'existence préalable d'une anomalie de la NFS avant mise sous ustékinumab doit constituer une précaution d'emploi** et faire réaliser une enquête étiologique afin de ne pas méconnaître une hémopathie ou une cause infectieuse.
- La discussion de l'initiation du traitement par ustékinumab se fera aux vues des résultats de l'enquête étiologique en accord avec l'hématologue.

En cas d'affections hématologiques

Le bilan pré-thérapeutique de l'ustékinumab en cas d'affections hématologiques doit être le même que celui fait avant tout traitement biologique du rhumatisme psoriasique et doit comporter :

- Un examen clinique à la recherche de signes pouvant évoquer une hémopathie aiguë ou chronique
- Un hémogramme à la recherche d'une cytopénie concernant une ou plusieurs lignées ou d'un excès de cellules sanguines normales ou anormales
- Une électrophorèse des protéines sériques à la recherche d'une gammopathie monoclonale ou d'une hypogammaglobulinémie.

Que faire en cas de suspicion d'hémopathie maligne sous ustékinumab ?

Il est recommandé :

- D'arrêter le traitement par ustékinumab
- D'arrêter le méthotrexate et les autres traitements immunosuppresseurs
- D'effectuer les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic, préciser l'étiologie, la sévérité et l'extension de l'affection hématologique en cause
- De faire une déclaration à la pharmacovigilance.

Pour en savoir plus sur l'état des connaissances concernant le risque d'affection hématologique sous ustékinumab

- L'ustékinumab, anticorps monoclonal dirigé contre la sous unité IL-12p40, inhibe à la fois la signalisation de l'IL-12, et donc la voie des lymphocytes T helper (Th)1, et la signalisation de l'IL-23 qui joue un rôle majeur dans la réponse Th17. Des données in vitro ont montré que la production d'IL-12 par les cellules dendritiques et les macrophages participait à l'immunité anti-tumorale ^(5, 6), mais des données inverses ont été publiées pour l'IL-23.
- L'IL-12 agit également sur les lymphocytes T CD8 cytotoxiques et les lymphocytes Natural killers (NK) : en stimulant la production d'IFN γ , la signalisation de l'IL-12 participe au contrôle de la croissance tumorale et de l'invasion métastatique ^(7, 8). Alors que les souris déficientes pour la sous-unité IL-12R β 2 du récepteur à l'IL-12 ⁽⁹⁾ ou pour l'IFN γ ⁽¹⁰⁾ développent spontanément des tumeurs solides et des lymphomes, le KO (knockout) du gène codant pour l'IL-12p40 ne suffit pas cependant à induire un développement tumoral spontanée chez les souris ⁽¹⁰⁾.

- A la différence de l'IL-12, il semblerait que l'IL-23 ait un impact négatif sur la cancérogenèse en favorisant la croissance tumorale et celle des cellules stromales nourricières environnantes et inhibe la réponse cytotoxique anti-tumorale ⁽⁵⁾.
- En résumé, au vu de l'effet inverse des 2 axes inhibés par l'ustékinumab, ces données fondamentales ne permettent pas de conclure sur le potentiel impact de l'inhibition de l'axe IL-12/IL-23 sur le risque néoplasique ou d'hémopathies malignes.

Au total :

Les recommandations concernant l'utilisation de l'ustékinumab en cas d'affections hématologiques (malignes ou bénignes) peuvent se résumer en 3 points :

1/ En l'absence de données suffisantes, **la prudence s'impose** concernant l'utilisation de l'ustékinumab **chez des patients avec antécédent d'hémopathie.**

2/ **En cas de gammopathie monoclonale apparemment bénigne, un traitement par ustékinumab est possible**, associé à une surveillance rigoureuse. La découverte d'une immunoglobuline monoclonale sous ustékinumab n'empêche pas forcément la poursuite du traitement à condition qu'une hémopathie ait été éliminée et que le taux de l'immunoglobuline reste stable.

3/ **La survenue d'une cytopénie ne peut être attribuée directement au traitement par ustékinumab et nécessite la réalisation d'un bilan étiologique.**

La poursuite de l'ustékinumab dépendra de l'origine et de la sévérité de cette cytopénie.

Références

1. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75:499-510.
2. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:490-8.
3. Résumé des Caractéristiques du produit Stelara® .
4. Lebwohl M, Strober B, Menter A et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med* 2015;373:1318-28.
5. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med* 2015;21:719-29.
6. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003;3:133-46.
7. Colombo MP, Trinchieri G. Interleukin-12 in anti-tumor immunity and immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13:155-68.
8. Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol* 2006;6:836-48.
9. Airoidi I, Di Carlo E, Cocco C et al. Lack of Il12rb2 signaling predisposes to spontaneous autoimmunity and malignancy. *Blood* 2005;106:3846-53.
10. Street SE, Trapani JA, MacGregor D, Smyth MJ. Suppression of lymphoma and epithelial malignancies effected by interferon gamma. *J Exp Med* 2002;196:129-34.