

GOLIMUMAB

SIMPONI®



Cette fiche rédigée en 2014 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 principalement destinée aux patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) car elle tient compte des modalités spécifiques d'utilisation des médicaments dans ces maladies. 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

Le golimumab (SimpONI®) agit en inhibant une protéine produite en excès au cours des maladies inflammatoires intestinales, le TNF α .

Le TNF α est produit par les cellules de l'organisme et favorise l'inflammation, en participant à la lutte contre certaines infections. Le golimumab est un **anticorps monoclonal**, c'est-à-dire une molécule très ciblée, produite grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF α . On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine et cet anticorps est humanisé à 100%.

Lorsque l'on effectue une injection de golimumab, celui-ci reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois avant d'être détruit. Le golimumab fait partie de la famille des **traitements anti-TNF**, comme l'infliximab (Rémicade®) ou l'adalimumab (Humira®).

Au cours de la rectocolite hémorragique de l'adulte, l'efficacité du golimumab a été démontrée en comparaison au placebo (médicament inerte). **Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2014, dans la rectocolite hémorragique modérée à sévère, après échec des traitements conventionnels (corticoïdes, azathioprine, 6-mercaptopurine).** Le golimumab n'a pas fait l'objet d'études dans la maladie de Crohn justifiant l'absence d'AMM dans cette indication.

Aucune donnée n'est actuellement disponible chez l'enfant.

Le golimumab a obtenu d'autres AMM pour des maladies rhumatologiques inflammatoires chroniques : la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique.

MODALITÉS D'UTILISATION

Le golimumab est administré par voie sous-cutanée selon un schéma initial, dit d'**induction, comprenant une injection initiale de 200 mg (2 injections de 100 mg) puis de 100 mg après 2 semaines.** Par la suite le rythme d'administration est d'une injection toutes les 4 semaines. La dose d'entretien est variable en fonction du poids : 50 mg toutes les 4 semaines pour les sujets pesant moins de 80 kg, 100 mg toutes les 4 semaines en cas de poids supérieur ou égal à 80 kg.

Il existe deux formulations dosées à 50 mg et à 100 mg avec pour chacune une présentation sous forme de seringue et de stylo autoinjectable.

Le médicament doit être conservé dans le bas du réfrigérateur (4°C) et sorti 1 heure avant l'injection (pour éviter la douleur lors de l'injection).

Le traitement peut être administré à domicile par une infirmière, ou par le malade lui-même ou son entourage après une formation à la technique des injections.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débuter le traitement par golimumab, votre médecin s'assurera qu'on ne se trouve pas dans une situation qui contre-indique, au moins temporairement, son emploi ou qui nécessite des précautions particulières. Il faut donc s'assurer :

- ➔ de l'absence d'**infection**. Le TNF α participe en effet à la lutte contre les infections et l'administration d'un anti-TNF comme le golimumab pourrait aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive. On recherche aussi des infections dont on n'aurait pas fait le diagnostic. On réalise des tests sanguins à la recherche notamment d'une infection par le virus de l'hépatite B et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). On s'assure en particulier qu'il n'y a pas de signes en faveur d'une tuberculose passée inaperçue, car des cas de réactivation d'une **tuberculose** latente ont été observés avec le golimumab. 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 golimumab sera impossible pendant 3 semaines),
 - on réalise un test cutané (intra-dermo réaction à la tuberculine) ou un prélèvement sanguin (Quantiferon® et tests apparentés) et une radiographie pulmonaire ; d'autres examens sont parfois nécessaires en cas d'anomalies ou de doute.
- ➔ de l'absence de maladie cardiaque sévère (car des cas d'aggravation ont été signalés)
- ➔ de l'absence de 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)
- ➔ de l'absence de certaines maladies neurologiques (névrite optique, sclérose en plaque) car de rares cas ont été signalés au cours de traitements par anti-TNF.

L'instauration d'un traitement par golimumab est souvent 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. 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, 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.

Infections

Le golimumab agit en diminuant le TNF- α qui facilite l'inflammation mais participe aussi à la lutte contre certaines infections. Grâce à son action très sélective, le médicament ne perturbe quasiment pas les autres mécanismes de défense qui continuent à assurer la protection de l'organisme contre les microbes.

On a cependant remarqué une augmentation du risque de certaines infections. C'est en particulier le cas pour la **tuberculose** qui peut se réactiver chez des patients ayant une infection latente, non traitée. Lorsque ce risque n'était pas encore identifié, des cas de tuberculose sévère, parfois mortelle ont été rapportés avec les anti-TNF. Depuis la mise en place des mesures de dépistage systématique (voir précautions d'emploi), ce risque a diminué (sans disparaître complètement), les personnes menacées par cette infection étant mieux identifiées et préalablement traitées.

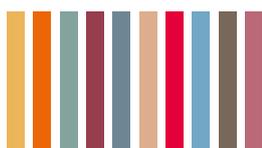
D'autres infections ont été observées sous golimumab sans qu'il soit toujours certain qu'elles aient été directement en rapport avec ce traitement. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les traitements administrés en association, tels que les corticoïdes ou les immunosuppresseurs (azathioprine, mercaptopurine, méthotrexate), peuvent favoriser leur survenue. Il s'agit habituellement d'infections banales, urinaires ou ORL par exemple. Dans de rares cas, il peut s'agir d'infections en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. On parle alors d'**infections opportunistes**. Un avis médical auprès de votre généraliste ou gastroentérologue est donc nécessaire **en cas de fièvre**. Des cas d'aggravation d'une hépatite B non traitée ont aussi été rapportés avec les anti-TNF, ce qui justifie de rechercher la trace de cette infection par une prise de sang.

Immunisation au golimumab

Le golimumab est une protéine qui est étrangère à l'organisme et il est théoriquement possible que vous développiez, avec le temps, des anticorps dirigés contre ce médicament (immunisation). Cela peut n'avoir aucune conséquence, mais peut aussi être à l'origine d'une baisse de son efficacité. La prise de médicaments immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) pris en association avec le golimumab diminue mais n'élimine pas ce risque d'immunisation.

Des **réactions locales au point d'injection** sont possibles. Il s'agit le plus souvent d'une douleur au site de l'injection, parfois d'une rougeur localisée et/ou d'un gonflement. Ces manifestations sont habituellement de courte durée et ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Les manifestations allergiques plus importantes sont rares avec le golimumab.



Autres effets indésirables

Des éruptions sur la peau sont parfois observées au cours du traitement. Ces éruptions ressemblent à de l'eczéma ou à du psoriasis et correspondent à une inflammation « paradoxale » au niveau de la peau. Avant de donner un traitement pour ces lésions cutanées, il faut être sûr qu'il ne s'agit pas d'une infection de la peau. Souvent, un traitement par des pommades à base de cortisone suffit à obtenir une guérison. Dans les cas les plus marqués, il faut interrompre définitivement le traitement pour que les lésions disparaissent.

Des céphalées (maux de tête) peuvent survenir après les injections. Ils sont passagers et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements antalgiques.

D'autres effets indésirables ont été signalés avec les anti-TNF, mais ils sont beaucoup plus rares et la responsabilité de ces médicaments dans leur survenue reste encore incertaine. Les anti-TNF sont des traitements très surveillés 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.

➔ Parmi les effets indésirables pour lesquels le rôle des anti-TNF est possible, on a ainsi signalé des cas d'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une maladie cardiaque sévère, des cas d'hépatite, de baisse des globules sanguins, de maladies neurologiques démyélinisantes ou de lupus (sans atteinte d'organes importants).

➔ Des cas de cancer ont été observés chez des patients traités par anti-TNF mais le nombre de cas ne paraît pas augmenté par comparaison à ceux survenus chez des patients ayant une MICI et n'ayant pas reçu ce traitement. Le risque de faciliter la survenue de lymphomes (proliférations tumorales à partir de certaines cellules appartenant au tissu lymphoïde des ganglions, de la moelle et de certains organes) ne peut être écarté. Avec l'infliximab ou l'adalimumab, des cas ont en particulier été signalés chez des sujets jeunes, souvent de sexe masculin, recevant presque toujours une association d'un anti-TNF et d'azathioprine (ou de 6-mercaptopurine). On a décrit relativement peu de cas de ce type de lymphome sur plusieurs centaines de milliers de patients traités par les anti-TNF.

Précautions pour la grossesse

Théoriquement, par précaution, il faut éviter d'utiliser les traitements anti-TNF pendant la grossesse. Il n'y a pas de données disponibles actuellement concernant le golimumab. Des grossesses sont toutefois survenues de façon accidentelle, ou chez des femmes chez qui la maladie justifiait de maintenir le traitement, avec l'infliximab ou l'adalimumab. Les informations recueillies jusqu'à présent n'ont pas révélé de risque particulier pour le bon déroulement de la grossesse tant pour la mère que chez le nouveau-né. Ces données restent cependant jusqu'à présent limitées et sont insuffisantes pour autoriser l'utilisation large des anti-TNF chez les patientes enceintes ou désirant être enceinte. Lorsque les anticorps anti-TNF sont présents dans le sang de la mère au cours du troisième trimestre de la grossesse, ils franchissent la barrière placentaire et peuvent être détectés après la naissance dans le sang des nouveau-nés et jusqu'à 6 mois. Il existe alors une possibilité d'immunosuppression chez ces enfants qui pourraient avoir un risque accru d'infection et de moins bonne efficacité des vaccinations. Les vaccins vivants sont formellement contre indiqués jusqu'à disparition de l'anti-TNF dans le sang.

En cas de nécessité, si l'anti-TNF est indispensable pour contrôler la maladie, on peut envisager qu'il soit poursuivi au moment de la conception (chez l'homme et chez la femme) et tout au long de la grossesse. L'attitude à adopter vis-à-vis du traitement doit donc être discutée au cas par cas avec le spécialiste, en cas de désir de grossesse. La décision met en balance les risques théoriques (liés au nombre encore limité de cas rapportés) et ceux de la maladie intestinale elle-même.

Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin traitant. Le tabac aggrave la maladie de Crohn et tout doit être fait pour en arrêter la consommation. La prise régulière et scrupuleuse de tout traitement est souvent nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, n'hésitez pas à en parler à votre médecin



LE CONSEIL DE L'afa

DÉCLARER LES EFFETS INDÉSIRABLES :

Les effets indésirables liés au traitement - et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou sur votre notice - doivent être déclarés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente. L'afa a mis en place un relai à la déclaration sur le site www.observatoire-crohn-rch.fr (qui vous permettra de voir la fréquence de l'EI) ou directement sur le site www.ansm.sante.fr

