

CERTOLIZUMAB PEGOL - CIMZIA®

Cette fiche rédigée en 2009 et actualisée en 2016 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 spécialement 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 est actualisée régulièrement et peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org).

INDICATION ET EFFICACITÉ

Le certolizumab pegol (Cimzia®) agit en inhibant une protéine produite en excès au cours de la maladie de Crohn, 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. L'adalimumab 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 une petite proportion (5%) provenant de souris. Lorsque l'on effectue une injection de certolizumab pegol, il reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois, avant d'être détruit. Le certolizumab pegol fait partie de la famille des traitements anti-TNF, comme l'infliximab (Rémicade®) et l'adalimumab (Humira®).

Au cours de la maladie de Crohn de l'adulte, le certolizumab pegol a fait l'objet de plusieurs études le comparant au placebo (médicament inerte). Bien que la plupart de ces travaux ait démontré qu'il était plus efficace qu'un placebo, **le certolizumab pegol n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) dans la maladie de Crohn en France**. Il est en revanche autorisé et commercialisé dans cette indication dans d'autres pays tels que les Etats-Unis, le Canada et la Suisse.

En France, ce traitement peut être obtenu sous certaines conditions si votre médecin en fait la demande auprès de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (A.F.S.S.A.P.S.). Il s'agit d'une procédure spéciale, appelée **Autorisation Temporaire d'Utilisation (A.T.U) nominative**. Votre médecin doit alors remplir une demande d'A.T.U. motivée auprès de l'A.F.S.S.A.P.S. pour que ce traitement vous soit accordé. Actuellement, le certolizumab pegol est réservé aux malades ayant une maladie de Crohn en poussée malgré l'utilisation de l'ensemble des traitements disponibles : corticoïdes, immunosuppresseurs et les deux autres anti-TNF que sont l'infliximab et l'adalimumab.

A ce jour, il n'existe pas de donnée scientifique concernant le certolizumab pegol dans la maladie de Crohn de l'enfant et dans la Rectocolite hémorragique.

Le certolizumab pegol n'a aucune indication en France à ce jour. Il n'est pas référencé dans le dictionnaire Vidal des médicaments. Il est en développement pour des maladies rhumatologiques inflammatoires chroniques.

MODALITÉS D'UTILISATION

Le certolizumab pegol est administré selon un schéma initial, dit **d'induction, comprenant des injections aux semaines 0, 2 et 4**. Les doses administrées sont à chaque fois de 400 mg. En cas de réponse au traitement d'induction, le certolizumab pegol peut être poursuivi en traitement d'entretien par des injections régulières, **toutes les quatre semaines**. Ces injections pourront être rapprochées toute les deux semaines si votre médecin le juge nécessaire.

Le certolizumab pegol s'administre en injection sous-cutanée (SC). Chaque flacon est dosé à 200 mg. Le traitement se présente sous la forme d'une poudre qui doit être reconstituée avec son solvant juste avant l'injection. Cette reconstitution est réalisée à la pharmacie et est d'environ une heure.

Dans la mesure où la prescription de certolizumab pegol est nominative, ce traitement ne vous pourra vous être administré qu'en hospitalisation de courte durée (quelques heures) sous la responsabilité du médecin qui a demandé l'A.T.U..

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débiter le traitement par certolizumab pegol, votre médecin s'assurera qu'on ne se trouve pas dans un cas qui contre-indique, au moins temporairement, son emploi ou qui nécessite des précautions particulières. Les précautions sont les mêmes qu'avant de commencer un autre anti-TNF. Il faut en particulier 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 certolizumab pegol pourrait aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive. La maladie de Crohn peut faciliter les abcès et il est important d'être sûr qu'on n'a pas méconnu cette complication, notamment en cas de fistule.

On recherche aussi des infections dont on n'aurait pas fait le diagnostic. On s'assure en particulier qu'il n'y pas de signes d'une **tuberculose** passée inaperçue, car des cas de réveil d'une tuberculose latente ont été observés avec l'infliximab. 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 certolizumab sera impossible pendant plusieurs mois).
- on réalise un test cutané (intra-dermo réaction à la tuberculine) et une radiographie pulmonaire ; d'autres examens sont parfois nécessaires en cas d'anomalies ou de doute. Un test sanguin devrait bientôt être utilisé pour améliorer la détection.

On réalise également des tests sanguins, à la recherche notamment d'une infection par le virus de l'hépatite B et du SIDA.

- de l'absence de maladie cardiaque sérieuse (car des cas d'aggravation ont été signalés avec d'autres anti-TNF)
- 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 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 traitement par les anti-TNF.

L'instauration d'un traitement par certolizumab pegol est souvent l'occasion pour vérifier que les vaccins sont à jour, et 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 mois 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, ceux-ci n'étant pas systématiques.

1. INFECTIONS

Le certolizumab pegol 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 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 certolizumab pegol 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 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'**infection opportuniste**. 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.

2. IMMUNISATION AU CERTOLIZUMAB

Des réactions locales au point d'injection sont possibles (signalées chez moins de 5% des malades traités). Il s'agit le plus souvent d'une douleur au site de l'injection, parfois d'une rougeur. Ces manifestations sont habituellement de courte durée et ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Le certolizumab pegol 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 certolizumab pegol n'élimine pas ce risque d'immunisation.

Les manifestations d'allergie sont exceptionnelles avec le certolizumab pegol et aucun cas grave n'a été signalé à ce jour.

3. AUTRES EFFETS INDESIRABLES

- 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 arrêter le traitement pour que les lésions disparaissent.
- Des maux de tête peuvent volontiers survenir après les injections. Ils sont passagers et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements antalgiques.
- D'autres effets indésirables ont été signalés, mais ils sont beaucoup plus rares et la responsabilité du médicament 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 du médicament est probable, on a ainsi signalé avec 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)
 - De rares cas de cancer ont été observés chez des patients traités par le certolizumab pegol 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. Parmi les rares cas d'un type de lymphome très particuliers (moins de 20 cas recensés sur plusieurs centaines de milliers de patients traités par anti-TNF), 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), aucun n'a été observé avec le certolizumab pegol. Etant donné le plus petit nombre de malades ayant reçu le certolizumab pegol comparativement aux deux autres anti-TNF, ce risque ne peut être écarté.

4. PRECAUTIONS POUR LA GROSSESSE

Théoriquement, par précaution, il faut éviter d'utiliser le certolizumab pegol pendant la grossesse. Il n'existe quasiment pas de données scientifiques concernant le certolizumab pegol sur le déroulement de la grossesse et la santé du nouveau né. Il est possible que ce médicament franchisse la barrière placentaire et puisse être détecté après la naissance dans le sang des nouveau-nés.

En cas de nécessité, si le certolizumab pegol est indispensable pour contrôler la maladie, l'attitude à adopter vis-à-vis du traitement doit 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 très 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 nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.

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) directement sur le site www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente.