

Intérêt du dosage pharmacocinétique du golimumab dans la rectocolite hémorragique

Pharmacokinetics of golimumab in ulcerative colitis

Xavier Roblin*

Le golimumab est un anti-TNF qui a montré son efficacité dans la rectocolite hémorragique (RCH), tant en induction qu'en maintenance (1, 2). La dose à prescrire en sous-cutané (s.c.), en accord avec l'autorisation de mise sur le marché, est de 200 mg à J0, 100 mg à J14 puis, en entretien, de 50 ou 100 mg toutes les 4 semaines (dose choisie en fonction du poids : inférieur ou non à 80 kg).

Le dosage des anti-TNF a montré son intérêt dans la prise en charge des MICI, notamment en cas de perte de réponse, afin de pouvoir optimiser le traitement de nos patients en fonction de ses résultats (3). Parmi les nombreux paramètres modifiant la pharmacocinétique des anti-TNF, le développement d'anticorps neutralisant la molécule est responsable d'une perte de réponse ou d'effets secondaires.

Taux de golimumab sérique et réponse clinique (tableau)

Dans l'étude PURSUIT (1), il existait une forte association entre les taux de réponse clinique à S6 et les quartiles les plus élevés de golimumab sérique. Inversement, les patients ayant les taux de golimumab les plus bas avaient des taux de réponse clinique identiques à ceux relevés avec le placebo. Les facteurs associés à une clairance rapide de la molécule étaient la présence d'anticorps (Ac) dirigés contre le golimumab, une RCH très active et un poids plus important (3). En entretien (2), les patients ayant les taux les plus élevés de golimumab à S54 étaient significativement plus souvent en réponse clinique soutenue (critère d'analyse principal) ou en rémission clinique à S30 et à S54.

Ces résultats ont été confirmés dans une étude reprenant les données des phases II et III du golimumab (4). Un taux de golimumab supérieur à 2,5 µg/ml à S6 durant l'induction et à 1,4 µg/ml à S44 (en entretien) était significativement plus souvent associé à une évolution favorable sous traitement. Dans cette étude, aucune corrélation n'a été rapportée entre taux élevés de golimumab et effets indésirables du traitement. Dans une étude de cohorte belge (5), les auteurs ont montré que les taux médians de golimumab étaient significativement plus élevés chez les patients répondeurs : 10,0 µg/ml (7,8-10,5) versus 7,4 µg/ml (4,8-8,3) à S2 ($p = 0,035$) et 5,1 µg/ml (4,0-7,9) versus 2,1 µg/ml (1,8-4,2) à S6 ($p = 0,037$). Un taux minimal de 2,6 µg/ml de golimumab à S6 pourrait être prédictif d'une réponse clinique à S14 (sensibilité : 56 %, spécificité : 90 %, AUROC : 0,79 ; $p = 0,034$).

Immunogénicité du golimumab

Les taux d'Ac dirigés contre le golimumab varient de 2 à 19 % en fonction des études, en partie du fait des techniques de dosage utilisées. Dans l'étude PURSUIT, ces taux étaient très bas (2) : 4,4 % sous golimumab 50 mg/4 sem. versus 3,7 % sous golimumab 100 mg/4 sem. Dans ce travail, même si, cliniquement, l'utilisation concomitante de thiopurines n'avait pas d'impact, les taux d'Ac étaient plus bas sous "combothérapie". Les données concernant l'impact clinique de ces Ac sont rares. En entretien, dans l'étude PURSUIT (2), les patients ayant développé des Ac anti-golimumab ont présenté une évolution moins favorable que ceux n'ayant pas développé d'anticorps.

* Service de gastroentérologie, CHU de Saint-Étienne.

Tableau. Données disponibles.

Études	Taux sériques de golimumab	Réponse
Étude PURSUIT (phase III), induction (1)	Dosage à S6 Analyse par quartiles	Association entre quartiles élevés et réponse clinique à S6
Étude poolée golimumab versus placebo (phases II et III) [4]	Dosage à S6 > 2,4 µg/ml	Évolution clinique favorable à moyen terme
Étude de cohorte (5)	Dosage à S2 : 10,0 µg/ml R versus 7,4 µg/ml NR; p = 0,035 Dosage à S6 : 5,1 µg/ml R versus 2,1 µg/ml NR; p = 0,037	Réponse clinique à S14 (R/NR)
Étude PURSUIT (phase III), entretien (2)	Dosage à S54 Analyse par quartiles	Association entre quartiles élevés et rémission clinique soutenue à S30 et S54
Étude poolée golimumab versus placebo (phases II et III) [4]	Dosage à S44 > 1,44 µg/ml	Évolution clinique favorable à moyen terme

R : répondeurs; NR : non répondeurs.

L'auteur déclare avoir des liens d'intérêts avec MSD, AbbVie, Janssen, Theradiag, Takeda, Pfizer, Hospira et HAC Pharma.

Au total, comme pour les autres anti-TNF, il existe une association claire entre la pharmacocinétique du golimumab et la réponse thérapeutique. Un dosage de la molécule pourra dans l'avenir nous aider à optimiser notre prise en charge, notamment en cas de perte de réponse ou afin de prévenir celle-ci par des dosages précoces à S2 ou S6. Ces points doivent être confirmés par des études prospectives.

Messages clés

- Il existe une forte association entre taux de golimumab, rémission clinique et cicatrisation muqueuse.
 - Les anticorps dirigés contre le golimumab sont peu fréquents.
 - Un taux de golimumab sérique à 2,6 µg/ml semble un seuil minimal à obtenir en pratique clinique.
- Des études complémentaires s'imposent pour mieux apprécier l'intérêt de ces dosages en pratique clinique. ■

Références bibliographiques

1. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146(1):85-95.
2. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146(1):96-109.
3. Roblin X, Rinaudo M, Sparrow MP et al. Pharmacokinetics in IBD: ready for prime time? *Curr Drug Targets* 2014;15(11):1049-55.
4. Adedokun OJ, Xu Z, Marano CW et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationship of golimumab in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: results from phase 2/3 PURSUIT induction and maintenance studies. *J Crohns Colitis* 2017;11(1):35-46.
5. Detrez I, Dreesen E, Van Stappen T et al. Variability in golimumab exposure: a 'real-life' observational study in active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2016;10(5):575-81.