



Conduite à tenir en cas de grossesse

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

En l'absence de données suffisantes, le belimumab est contre-indiqué pendant la grossesse. Une contraception efficace est donc requise lors de l'instauration du traitement.

Données de pharmacocinétique [1]

Le belimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 λ , produit dans une lignée cellulaire de mammifères par la technique de l'ADN recombinant, spécifique de la protéine BLyS (protéine soluble humaine activant les lymphocytes B, également appelée BAFF).

Les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés à partir des paramètres de populations estimés chez 563 patients ayant reçu 10 mg/kg de belimumab dans les deux études de phase III. Le belimumab est administré par perfusion intraveineuse et les concentrations sériques maximales ont généralement été observées à la fin, ou juste après, la perfusion. La concentration sérique maximale était de 313 μ g/ml (intervalle : 173-573 μ g/ml).

Les concentrations sériques de belimumab diminuent de manière bi-exponentielle, avec une demi-vie de distribution de 1,75 jour et **une demi-vie terminale de 19,4 jours**. La clairance systémique est de 215 ml/jour (intervalle : 69-622 ml/jour).

Données de sécurité préclinique [1]

Les données précliniques de toxicité sur la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Des études sur la reproduction ont été menées chez des singes cynomolgus femelles gestantes qui ont reçu du belimumab à la dose de 150 mg/kg par voie intraveineuse (environ 9 fois l'exposition clinique maximale prévue pour l'homme), toutes les 2 semaines pendant 21 semaines. Le traitement n'a été associé à aucun effet délétère direct ou indirect pour le développement ou la tératogénicité. Le traitement entraîne une diminution réversible attendue des lymphocytes B chez les mères et les bébés, ainsi que de la diminution réversible du taux d'IgM chez les bébés singes. Le nombre de lymphocytes B se corrige après l'arrêt du traitement par belimumab en 1 an environ chez les femelles singes adultes et en 3 mois chez les bébés singes. Les taux d'IgM chez les bébés singes exposés au belimumab *in utero* sont restaurés après 6 mois.

Des études de toxicologie à doses répétées de belimumab menées pendant 6 mois à doses inférieures ou égales à 50 mg/kg ont permis d'évaluer les effets sur la fertilité des singes mâles et femelles. Aucune modification liée au traitement n'a été observée sur les organes reproducteurs mâles et femelles sexuellement matures. Une évaluation informelle du cycle menstruel des femelles n'a mis en évidence aucune modification liée au belimumab.

Le belimumab étant un anticorps monoclonal, aucune étude sur sa génotoxicité n'a été menée. De même, aucune étude sur les effets sur la fertilité (des hommes ou des femmes) n'a été réalisée.

Le belimumab appartient à la catégorie C de la classification de la FDA : « *Les études de reproduction chez l'animal ont montré un événement indésirable chez le fœtus et il n'y a pas d'études contrôlées adéquates et bien menées chez l'Homme. Toutefois, des bénéfices potentiels pourraient permettre son utilisation durant la grossesse en dépit des risques potentiels.* »

Données de la littérature

Un travail publié récemment a colligé les cas de grossesses et leur devenir [2]. Au total, 60 grossesses ont été rapportées au cours des études de phase II et III, 6 sous placebo et 54 sous belimumab (Tableau 1). Concernant les 6 grossesses sous placebo, 3 ont conduit à une fausse couche et 3 ont été interrompues. Concernant les 54 grossesses sous belimumab, 21 ont conduit à une naissance, 13 à une fausse couche, 10 ont été interrompues, 6 étaient en cours et le devenir était inconnu pour 4 d'entre elles. Parmi les 21 naissances, 2 enfants avaient une anomalie congénitale : l'une était une anomalie chromosomique présente chez la mère qui a conduit au décès ; l'autre était un syndrome de Dandy Walker (malformation cérébrale touchant le cervelet et le 4^{ème} ventricule).

Dans ces études, la moitié des grossesses sous placebo et un tiers sous belimumab avaient des anticorps anti-phospholipides (APL) avec un risque de fausse couche (66,7% APL+ vs 50% APL- sous placebo, et 53,8% APL+ vs 29,6% APL- sous belimumab).

Le taux de fausses couches chez ces patientes traitées par belimumab était similaire à ceux observés dans des séries de grossesses lupiques [3, 5].

En cas de désir de grossesse

● Avant le traitement par belimumab

Les grossesses lupiques étant des grossesses à risques, il est impératif de bien contrôler l'activité de la maladie avant de débiter une grossesse.

Il faut s'enquérir d'un désir éventuel de grossesse chez les patientes en âge de procréer lors de la consultation d'initiation d'un traitement par belimumab.

L'indication du traitement pouvant être impérative pour en contrôler l'activité, ceci peut inciter à différer le projet de grossesse, permettant ainsi de stabiliser la maladie, un arrêt ultérieur du belimumab étant alors possible pour permettre cette grossesse dans de meilleures conditions.

● Au cours du traitement par belimumab

Les recommandations, selon les données du RCP [1], pour la durée d'arrêt du belimumab (et la poursuite d'une contraception efficace) chez la femme, avant la conception sont de 4 mois [1].

Cette durée théorique d'arrêt ne repose sur aucune donnée réelle et reflète un «principe de précaution» à comparer à l'analyse des demi-vies des produits.

En respectant un délai de 5 demi-vies (considéré comme le délai permettant une élimination plasmatique de 97,5% du produit), et en prenant en compte par prudence les valeurs supérieures rapportées de ces demi-vies (soit 5 x 20 jours = 100 jours), une grossesse serait possible après 3,5 mois d'arrêt du belimumab.

Les éléments suivants doivent également être pris en compte : les délais prolongés avant conception proposés par le RCP exposent à des situations cliniques difficiles (recrudescence de la maladie), ce d'autant plus que le début effectif de la grossesse est souvent retardé.

Chez l'homme, l'effet du belimumab sur la spermatogenèse n'est pas connu. De ce fait, un délai de 3 mois entre la dernière perfusion et la conception doit être respecté.

Pour toutes ces raisons, il semble logique d'autoriser la conception après une durée d'arrêt du belimumab de 3,5 mois chez la femme et 3 mois chez l'homme.

En cas de grossesse sous belimumab

La survenue d'une grossesse pendant le traitement impose, à ce jour :

- un arrêt du traitement par belimumab ,
- une surveillance échographique,
- une déclaration à la pharmacovigilance.

Ainsi, si une grossesse survient chez une femme n'ayant pas arrêté le belimumab, et si la surveillance obstétricale n'objecte pas d'anomalie, la poursuite de la grossesse peut être recommandée.

En cas de poursuite de la grossesse, un dépistage prénatal des malformations décrites est nécessaire ; les intervenants prenant en charge le nouveau-né devront être avertis du traitement maternel [6].

En cas de conception chez un homme sous belimumab

La survenue d'une conception pendant le traitement impose, à ce jour :

- une surveillance échographique,
- une déclaration à la pharmacovigilance.

Si la surveillance obstétricale ne retrouve pas d'anomalie, la poursuite de la grossesse peut être recommandée.

Allaitement

On ne sait pas si le belimumab est excrété dans le lait maternel ou s'il est absorbé de façon systémique après ingestion. Le belimumab a toutefois été détecté dans le lait de singes femelles après administration de 150 mg/kg toutes les 2 semaines [1].

Les anticorps maternels (IgG) étant excrétés dans le lait maternel, il est recommandé de prendre en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la mère par le belimumab si un choix doit être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption du traitement par belimumab.

En cas de désir d'allaitement, la reprise du traitement par belimumab ne sera autorisée qu'après arrêt de l'allaitement.

En cas de reprise évolutive de la maladie lupique après l'accouchement, la reprise du traitement par belimumab, et donc la contre-indication de l'allaitement, sera discutée au cas par cas.

● **Tableau 1. Grossesses au cours des études de phases 2 et 3 avec le belimumab [2]**

	Placebo (n=624) *	Belimumab (n=1942)
Grossesses dont le devenir est connu /nombre total de grossesses, n	6/6	44/54
Naissances, n (%)	0	21 (47,7%)
Interruptions de grossesses, n (%)	3 (50)	10 (22,7)
Fausses couches, n (%)	3 (50)	13 (29,5)
Présence d'anti-phospholipides, n (%)	3 (50)	16 (29,6)
En cas de fausses couches	2 (66,7)	7 (53,8)

* Femmes uniquement

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Benlysta® .
2. Wallace DJ, Navarra S, Petri MA et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:144-54.
3. Andrade R, Sanchez ML, Alarcon GS et al. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort : MULINA (LUI). *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:268-74.
4. Clowse MEB, Magder LS, Witter F et al. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis - Rheum* 2005;52:514-21.
5. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MD. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998;25:1526-30.
6. CRAT : Centre de Renseignements sur les Agents Tératogènes, Hôpital Armand Trousseau, Paris, AP-HP Site internet : <http://lecrat.org>