### Synopsis complet

**Contexte :**  Le bélimumab a été la première biothérapie à montrer un intérêt dans le traitement du lupus systémique (1, 2). Le lupus touchant la femme jeune en âge de procréer, la problématique de cette biothérapie dans le cadre d’une grossesse est majeure, mais les données restent restreintes (3-7). Dernièrement, l’équipe de Petri et al. a fourni une analyse du rapport bénéfice/risque du bélimumab au cours des grossesses lupiques à partir de données des essais cliniques, du registre de grossesse du bélimumab (BPR) et du post-marketing, jusqu’au 8 Mars 2020 (4). Les auteurs ont pu étudier 586 grossesses mais 319 avec un devenir connu incluant 233 naissances vivantes. Ils ont retrouvé des malformations à la naissance chez 4/72 (5,6%) des enfants exposés au bélimumab versus 0 avec le placebo dans les essais cliniques ; 10/46 (21,7%) dans la cohorte BPR prospective et 0/4 en rétrospectif ; 1/92 (1,1%) en post-marketing. Aucune malformation particulière n’a été identifiée. Les auteurs ont aussi rapporté des pertes fœtales dans 31,8% (35/110) des grossesses du bras bélimumab des essais cliniques vs 43,8% (7/16) avec le placebo ; 4,2% (2/48) dans la cohorte BPR prospective et 50% (4/8) en rétrospectif ; 31,4% (43/137) en post-marketing. A noter, que les patientes recevaient dans le même temps d’autres médicaments que le bélimumab. Dans une étude sur des singes ayant reçu du bélimumab par administration intraveineuse, il n'y avait aucune preuve de perte ou malformations fœtales, avec des expositions d'environ 9 fois (basées sur l'administration intraveineuse) et 20 fois (basées sur l'administration sous-cutanée) l'exposition à la dose humaine maximale recommandée. En revanche, il était rapporté une diminution du taux de cellules B immatures et matures fœtales (exposition in utero à 5 et 150 mg/kg de bélimumab/ 15j pendant la grossesse). Au décours de la grossesse, les taux de B des singes nouveau-nés se rétablissaient complètement à l'âge de 3 mois (8).

**► Objectifs du projet :** Etude chez les patientes ayant un lupus systémique de la grossesse et de son devenir dans un contexte de traitement par bélimumab pendant la grossesse ou arrêté dans l’année précédente du fait du projet de grossesse, en vie réelle.

**► Description du projet de recherche :**

- Patients : Toutes patientes ayant reçu un traitement par bélimumab dans l’année précédant la grossesse, traitement poursuivi ou interrompu en raison de la grossesse.

- Méthodologie et statistique : Analyses descriptives du devenir de la grossesse, de ses complications, de l’activité du lupus selon les scores SLEDAI, GPA et BILAG et du devenir des nouveaux-nés (notamment en termes d’infections et d’immunosuppression dans les premiers mois de vie) en fonction du traitement poursuivi ou arrêté par bélimumab.

- Nombre de sujets nécessaires : ensemble des patientes ayant reçu un traitement par bélimumab dans l’année précédant la grossesse. Pas de nombre minimum, les analyses étant descriptives.

**► Résultats attendus et perspectives :** Description du devenir des grossesses et des nouveaux-nés en vie réelle dans un contexte de poursuite ou d’arrêt du traitement par bélimumab permettant d’enrichir les connaissances pour la pratique courante.

**► Références**

1. Sandra V Navarra, Renato M Guzmán, Alberto E Gallacher, Stephen Hall, Roger A Levy, Renato E Jimenez, Edmund K-M Li, Mathew Thomas, Ho-Youn Kim, Manuel G León, Coman Tanasescu, Eugeny Nasonov, Joung-Liang Lan, Lilia Pineda, Z John Zhong, William Freimuth, Michelle A Petri, for the BLISS-52 Study Group, Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet 2011 Feb 26;377(9767):721-31.

2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, Boletis J, Bruce IN, Cervera R, Doria A, Dörner T, Furie RA, Gladman DD, Houssiau FA, Inês LS, Jayne D, Kouloumas M, Kovács L, Mok CC, Morand EF, Moroni G, Mosca M, Mucke J, Mukhtyar CB, Nagy G, Navarra S, Parodis I, Pego-Reigosa JM, Petri M, Pons-Estel BA, Schneider M, Smolen JS, Svenungsson E, Tanaka Y, Tektonidou MG, Teng YO, Tincani A, Vital EM, van Vollenhoven RF, Wincup C, Bertsias G, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2023 Oct 12:ard-2023-224762

3. Wallace D J, Navarra S, Petri M A, Gallacher A, Thomas M, Furie R, Levy R A, van Vollenhoven R F, Cooper S, Zhong Z J, Freimuth W, Cervera R; BLISS-52 and -76, and LBSL02 Study Groups. 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.

4. Petri M, Landy H, Clowse MEB, Gemzoe K, Khamashta M, Kurtinecz M, Levy RA, Liu A, Marino R, Meizlik P, Pimenta JM, Sumner K, Tilson H, Connolly MB, Wurst K, Harris J, Quasny H, Juliao P, Roth DA. Belimumab use during pregnancy: a summary of birth defects and pregnancy loss from belimumab clinical trials, a pregnancy registry and postmarketing reports. Ann Rheum Dis. 2023 Feb;82(2):217-225. doi: 10.1136/ard-2022-222505. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36198440; PMCID: PMC9887359.

5. Dernoncourt A, Liabeuf S, Bennis Y, Masmoudi K, Bodeau S, Laville S, Hurtel-Lemaire AS, GrasChampel V, Batteux B. Fetal and Neonatal Adverse Drug Reactions Associated with Biologics Taken During Pregnancy by Women with Autoimmune Diseases: Insights from an Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database (VigiBase®). BioDrugs. 2023 Jan;37(1):73-87.

6. Bitter H, Warren DJ, Bolstad N, Noraas AL, Ostensen ME. Transplacental passage of belimumab during pregnancy and follow-up of a child exposed in utero. Ann Rheum Dis. 2023 Apr;82(4):577-579. doi: 10.1136/ard-2022-223684. Epub 2023 Jan 5.

7. Lai Y, Li B, Huang J, Du J, Yue M, Shen X, Liu X, Huang L, Lin J, Yang A, Wang M. Different pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab. Lupus. 2023 Jan;32(1):149-154. doi: 10.1177/09612033221141805. Epub 2022 Dec 5.

8. Auyeung-Kim D J, Devalaraja M N, Migone T S, Cai W, Chellman G J. Developmental and peripostnatal study in cynomolgus monkeys with belimumab, a monoclonal antibody directed against B-lymphocyte stimulator. Reprod Toxicol. 2009 Dec;28(4):443-55.