



Conduite à tenir en cas de chirurgie, soins dentaires, brûlures et traumatismes

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Une intervention chirurgicale après un traitement par belimumab peut, théoriquement, conduire à une complication infectieuse et/ou un retard de cicatrisation, notamment en raison de la diminution persistante plusieurs mois du nombre et de la différenciation des lymphocytes B. Toutefois, ce risque n'est pas clairement évalué dans la littérature (aucune recommandation précise dans le RCP) et les recommandations présentées ici sont basées sur des avis d'experts prenant en compte, en particulier, le risque septique du geste chirurgical.

Données disponibles

● Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques [1, 2]

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 [1, 2].

Une diminution significative des lymphocytes B circulants, qu'il s'agissent des lymphocytes B naïfs, activés, des plasmocytes et des lymphocytes B auto-réactifs du lupus systémique, est observée à la semaine 52 [1, 3], tandis que les cellules B mémoires et les population lymphocytaires T ne sont pas diminuées [2].

● Le risque d'infections

L'incidence globale des infections a été de 71% dans le groupe recevant le belimumab et de 67% dans le groupe placebo [1, 2].

- Les infections survenues chez au moins 3% des patients recevant du belimumab et avec une incidence supérieure d'au moins 1% par rapport à l'incidence dans le bras placebo ont été les suivantes : rhinopharyngite, bronchite, pharyngite, cystite et gastroentérite virale.
- Six pour cent des patients recevant du belimumab et 5,2% des patients sous placebo ont eu des infections graves.
- Des infections entraînant l'arrêt du traitement sont survenues chez 0,7% des patients recevant du belimumab et 1% de ceux recevant le placebo.
- Des infections conduisant au décès sont survenues chez 0,3% (4/1458) des patients traités par le belimumab et 0,1% (1/675) de ceux qui recevaient le placebo [2].
- Des infections opportunistes ont été rapportées chez trois patients traités par du belimumab. Dans l'un de ces cas, la relation causale est peu probable. Aucune infection opportuniste n'a été signalée dans le groupe placebo.

En pratique

- Il faut être prudent lors de l'utilisation de belimumab en cas d'infections chroniques ou d'antécédents d'infection récurrente.
- Un traitement par belimumab ne doit pas être initié chez des patients/patientes traités pour une infection chronique.
- Les patients/patientes qui développent une infection au cours d'un traitement par belimumab doivent être étroitement surveillés.

- On ne connaît pas le risque lié à l'utilisation de belimumab chez des patients/patientes ayant une tuberculose active ou latente.

● **Données de la littérature concernant le post-opératoire des patients sous belimumab**

Aucune donnée n'est disponible chez des patients/patientes souffrant de lupus, opérés pendant un traitement par le belimumab.

En pratique, 2 risques sont à redouter :

- La survenue d'une infection per- ou post-opératoire
- Un retard de cicatrisation

Situations cliniques

● **Délai entre la dernière perfusion de belimumab en cas d'une chirurgie programmée**

Le délai d'arrêt sera adapté et prolongé, au cas par cas, en fonction du :

- Type de chirurgie (selon le risque infectieux post-opératoire) : chirurgie en «milieu stérile» (exemple : cataracte), situation à «risque septique» (exemple : prothèse articulaire) ou chirurgie en «milieu septique» (exemple : sigmoïdite).
- Terrain et risque infectieux propres au patient ou à la patiente : antécédents infectieux, prothèses articulaires, diabète, corticothérapie associée, immunosuppresseur associé ...
- Sévérité du lupus et contrôle par le traitement

Schématiquement, 2 situations cliniques peuvent être rencontrées chez les patients/patientes lupiques traités par belimumab :

- Réponse inadéquate au traitement : l'absence de contrôle du lupus incite à recourir à une autre thérapeutique imposant, le plus souvent, un report du geste chirurgical.
- Contrôle satisfaisant du lupus : compte tenu de sa demi-vie d'élimination, le délai qui pourrait être proposé entre la dernière perfusion de belimumab et l'acte chirurgical est de 100 jours (délai correspondant à 5 demi-vies en prenant une valeur de 20 jours), 5 demi-vies permettant d'éliminer 97% d'un produit en cinétique linéaire.

Pour toutes ces raisons, il semble logique de respecter un délai d'au moins 3 mois et demi après la réalisation de la dernière perfusion de belimumab avant d'autoriser une chirurgie programmée. Toutefois, si la maladie reste bien contrôlée au-delà de ce délai de 3 mois, il est envisageable d'attendre la durée nécessaire à l'élimination complète du belimumab et à la normalisation du taux de lymphocytes B. La reprise du traitement par belimumab ne sera autorisée qu'après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

● **Chirurgie en urgence**

Lorsque le geste chirurgical ne peut être différé, les recommandations d'experts sont : non réalisation de la perfusion de belimumab.

Si une perfusion vient d'être effectuée, il faudra alors :

- Discuter une antibiothérapie prophylactique de couverture, surtout en cas de chirurgie à risque septique (exemple : péritonite)
- Effectuer une surveillance rigoureuse post-opératoire
- Reprendre le traitement uniquement après cicatrisation (et arrêt d'une éventuelle antibiothérapie) et en l'absence d'infection.

● Soins dentaires

Il est recommandé une hygiène bucco-dentaire et des soins réguliers. En cas d'infection buccodentaire, des soins appropriés devront être effectués avant de débiter un traitement par belimumab.

Concernant une éventuelle antibiothérapie prophylactique, des recommandations ont été proposées par l'ANSM, anciennement AFSSAPS en 2011 [5]. Celle-ci s'utilise en l'absence de tout foyer infectieux et consiste en l'administration par voie systémique d'une dose unique d'antibiotique dans l'heure qui précède l'acte invasif (Tableau 1).

Pour les patients/patientes sous belimumab, considérés comme immunodéprimés :

- **Pour la réalisation d'actes non invasifs** (dont les actes de prévention non sanglants, soins conservateurs, soins prothétiques, pose de prothèses amovibles, pose ou ajustement d'appareils orthodontiques...), **l'antibiothérapie prophylactique n'est pas indiquée et l'arrêt du belimumab n'est pas justifié.**
- **Pour la réalisation d'actes invasifs (susceptibles d'induire une infection locale, à distance ou générale, Tableau 2), l'antibiothérapie prophylactique est habituellement recommandée et l'arrêt du belimumab avant les soins est justifié.**

● Tableau 1. Schémas d'administration préconisés pour l'antibiothérapie prophylactique [5]

		Prise unique dans l'heure qui précède l'intervention	
Situation	Antibiotique	Adulte Posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale	Enfant*** Posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte
Sans allergie aux pénicillines	Amoxicilline	2 g voie orale ou IV*	50 mg/kg voie orale ou IV*
En cas d'allergie aux pénicillines	Clindamycine	600 mg voie orale ou IV*	20 mg/kg voie orale** ou IV*

* IV : voie intraveineuse, lorsque la voie orale n'est pas possible.

** : du fait de sa présentation pharmaceutique disponible pour la voie orale, la clindamycine est recommandée chez l'enfant à partir de 6 ans (prise de gélule ou comprimé contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans par risque de fausse route). La clindamycine peut être utilisée par voie intraveineuse chez l'enfant à partir de 3 ans.

*** : la tolérance et l'efficacité du belimumab n'ont pas été testées à ce jour chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

● **Tableau 2. Recommandations de prescription d'une antibiothérapie prophylactique pour réalisation d'actes buccaux-dentaires invasifs (accord professionnel) [5]**

Actes buccaux-dentaires invasifs	Patient immunodéprimé
Soins endodontiques	R
Chirurgie périapicale	R
Actes et soins parodontaux (dont détartrage)	R
Chirurgie parodontale	R*
Avulsion dentaire	R
Autotransplantation	R*
Chirurgie osseuse	R**
Exérèse des tumeurs et pseudotumeurs bénignes de la muqueuse buccale	R**
Biopsie des glandes salivaires accessoires	R**
Implant	R*
Soins prothétiques à risque de saignement	R
Soins orthodontiques à risque de saignement	R

R : Prescription recommandée

* : Chez le patient ou la patiente immunodéprimé, le rapport entre bénéfice de l'intervention et risque infectieux devra être pris en compte

** : Chez le patient ou la patiente immunodéprimé, l'intérêt de l'antibiothérapie prophylactique doit être déterminé en fonction du risque infectieux.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Benlysta® .
2. http://us.gsk.com/products/assets/us_benlysta.pdf
3. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM et al. BLISS-76 Study Group: Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2328-37.
4. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:3364-73.
5. AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Recommandations de bonne pratique. Juillet 2011. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9d56ce8171a4a370b3db47e702eab17f.pdf