



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'atteinte rénale (néphropathie lupique) et dialyse ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Administration du belimumab chez l'insuffisant rénal dialysé

● Quelle est l'évolution des patients dialysés ?

Bien que le pronostic des néphropathies lupiques se soit nettement amélioré cette dernière décennie, un nombre non négligeable de patients atteint encore le stade de l'insuffisance rénale terminale et la nécessité d'une prise en charge par une technique de dialyse et/ou d'une transplantation rénale.

La fréquence des rechutes du lupus diminue classiquement chez les patients dialysés [1]. Cette extinction progressive de l'activité de la maladie est attribuée au statut d'immunodéficience induit par l'urémie, à l'élimination d'immun-complexes circulants par le système phagocytaire pulmonaire durant les séances d'hémodialyse et enfin à la soustraction de facteurs plasmatiques inducteurs de la maladie. Néanmoins de nombreux travaux ont rapporté la survenue de rechutes chez des patients/patientes dialysés présentant notamment une activité importante de la maladie au moment de la mise en dialyse. Ces rechutes sont souvent réfractaires aux corticostéroïdes. Par ailleurs, chez ces patients l'utilisation d'agents cytotoxiques peut présenter un risque infectieux et oncogène certain.

● Le belimumab est-il utilisable en cas d'insuffisance rénale ou de dialyse ?

Un traitement par belimumab n'est en principe pas contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale chronique ou de dialyse mais très peu de patients avec insuffisance rénale modérée à sévère ont été inclus dans les études de phase III de développement de la molécule, et aucune étude spécifique n'a été menée afin d'observer les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du belimumab. Le belimumab est un anticorps monoclonal humanisé dont le poids moléculaire est de 147 kD. Sa pharmacocinétique n'est donc pas influencée significativement par l'insuffisance rénale [2] et le produit n'est pas dialysable. Il n'y a donc pas de recommandations d'ajustement de dose chez les patients insuffisants rénaux dialysés ou non. Chez les patients protéinuriques, il a été rapporté une augmentation de la clairance de la molécule (passage glomérulaire notamment chez les patients néphrotiques) mais sans incidence véritable sur le rythme et la posologie des doses administrées [3].

Au cours du développement clinique, le belimumab a été étudié chez 261 patients lupiques ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min) et 14 patients lupiques ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 30 ml/min). La diminution de la clairance estimée a été de 11,7% en cas d'insuffisance rénale modérée et 24,0% en cas d'insuffisance rénale sévère.

L'étude de l'évolution des paramètres de la fonction rénale sous belimumab des patients présentant une atteinte rénale modérée lors des essais BLISS76 et BLISS52 a quant à elle montré une tendance à l'amélioration des paramètres rénaux plus

importante chez les patients qui recevaient le belimumab, notamment à 10 mg/Kg [4]. Cette amélioration était encore plus nette chez les patients traités par mycophénolate mofétil (Cellcept®). Cependant cette différence n'a pas été significative du fait du faible nombre de patients. Etant donné que ce médicament n'a entraîné aucun surdosage ni toxicité, aucun ajustement de la dose n'est recommandé pour les patients insuffisants rénaux.

● **Quelles sont les précautions en cas de dialyse ?**

Aucun cas de patient ou de patiente dialysé recevant un traitement par belimumab n'a été rapporté.

Comme pour tous les produits pour lesquels aucune donnée sur la dialysance n'est disponible, il est recommandé d'administrer le belimumab après la séance les jours d'hémodialyse [5]. En cas de dialyse, la prescription concomitante d'un traitement de fond conventionnel (méthotrexate, mycophényl phénolate, azathioprine ...) avec le belimumab sera à discuter au cas par cas en raison des risques accrus d'effets indésirables chez ces patients, notamment des risques infectieux. Par ailleurs, chez les patients/patientes dialysés, différentes mesures de précaution sont à envisager chez des patients devant bénéficier d'un traitement immunosuppresseur pouvant augmenter le risque infectieux :

- Il convient de s'assurer que l'abord vasculaire est bien protégé (cathéter veineux) ou fonctionnel (fistule artério-veineuse).
- Une évaluation clinique régulière à la recherche d'événements indésirables notamment infectieux doit être organisée conjointement par le néphrologue et les autres médecins traitants du patient.

● **Que faire en cas d'échanges plasmatiques ?**

Le risque de soustraire une partie du produit lors de l'épuration sanguine est quasi-nul en cas d'hémodialyse mais est certain en cas d'échanges plasmatiques, ce qui doit faire remettre en question l'indication de ce produit avant la fin de la période d'échanges plasmatiques.

Un patient ou une patiente traité par belimumab doit être considéré comme un patient immunodéprimé. Il faudra être attentif au risque d'infection accru de ces patients, qui peut être plus important en cas de dialyse péritonéale. Une coordination optimale entre le néphrologue et l'interniste ou l'immunologiste clinicien du patient est nécessaire.

Références

1. Cucchiari D, Graziani G, Ponticelli C. The dialysis scenario in patients with systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2013 Oct 28. [Epub ahead of print]
2. Chiche L, Jourde N, Thomas G et al. New treatment options for lupus - a focus on belimumab. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2012;8;33-43.
3. Lamore R 3rd, Parmar S, Patel K, Hilar O. Belimumab (benlysta): a breakthrough therapy for systemic lupus erythematosus. *P T* 2012;37:212-26.
4. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013;22:63-72.
5. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal (GPR Immunosuppresseurs).