



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'une atteinte hépatique et/ou digestive ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le belimumab a un bon profil de tolérance hépatique dans les différents essais cliniques. En revanche, les troubles gastro-intestinaux à type de nausées et diarrhées ont été fréquemment rapportés (>10%), bien qu'ils ne soient jamais graves.

Que faire avant le traitement en cas de pathologies hépatiques ou digestives ?

Données du RCP pour les pathologies hépatiques

Le résumé des caractéristiques du produit indique que l'insuffisance hépatique ne représente pas une contre-indication à l'initiation d'un traitement par belimumab, mais aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients/patientes avec insuffisance hépatique. Ainsi, il semblerait qu'aucun ajustement de la posologie ne soit nécessaire chez ces patients.

Données du RCP pour les pathologies digestives

Les pathologies digestives ne constituent pas non plus une contre-indication à l'utilisation du belimumab. Le RCP stipule que les patients patients avec un indice de masse corporelle >30 kg/m² traités par belimumab ont présentés plus fréquemment des nausées, vomissements et diarrhées que ceux sous placebo, comparativement aux patients de poids normal. Aucun des troubles gastro-intestinaux survenus chez les patients en surpoids n'a été grave.

En pratique

- **En cas de pathologie hépatique avec augmentation des transaminases à moins de 3 fois la normale**, l'utilisation du belimumab est possible mais une surveillance régulière des enzymes hépatiques et de la fonction hépatique est conseillée lors de chaque perfusion de belimumab (tous les 15 jours le premier mois puis toutes les 4 semaines). L'avis d'un hépatologue est indispensable avant l'instauration du traitement.
- **En cas de pathologie hépatique avec augmentation des transaminases supérieure à 5 fois la normale**, l'utilisation du belimumab est déconseillée et un avis hépatologique est indispensable afin d'identifier la cause de l'hépatopathie. L'utilisation du belimumab n'est en effet jamais une urgence, permettant la réalisation des explorations hépatiques.
- **En cas de pathologie hépatique avec insuffisance hépatique sévère (taux de prothrombine inférieur à 50%)**, l'utilisation du belimumab est possible mais une surveillance régulière des enzymes hépatiques et de la fonction hépatique est conseillée lors de chaque perfusion de belimumab (tous les 15 jours le premier mois puis toutes les 4 semaines). L'avis d'un hépatologue est indispensable avant l'instauration du traitement.

- **En cas d'hépatite virale B ou C**, l'utilisation du belimumab nécessite une discussion au cas par cas pour évaluer le rapport bénéfice/risque. A noter l'absence de données disponibles dans la littérature sur la tolérance du belimumab dans ces situations, notamment concernant l'aggravation de pathologie hépatique et la survenue de réactivation virale B.

Données de la littérature

Le traitement par belimumab a montré un bon profil de tolérance hépatique dans les différents essais cliniques. En revanche, les troubles gastro-intestinaux à type de nausées et diarrhées ont été fréquemment rapportés (>10%), bien qu'ils ne soient jamais graves.

- L'étude de phase 2 [1] comprend le suivi des patients traités au long cours par belimumab [2] et a montré des taux des troubles gastro-intestinaux comparables entre le groupe placebo et belimumab. Une diminution de la fréquence des nausées était observée au cours du temps, passant de 26,9% chez les patients traités par belimumab (comparativement à 24,6% dans le groupe placebo) à la fin de l'étude de phase 2 à 9,4% après 4 ans d'exposition au belimumab. De manière similaire, il était observé une diminution de la fréquence des diarrhées au cours du temps, passant de 19,1% des patients traités par belimumab (comparativement à 17,3% dans le groupe placebo) à la fin de l'étude à 4,7% après 4 ans d'exposition au belimumab. Des anomalies du bilan hépatique, observées dans <2% des patients, n'augmentaient pas au cours du temps.
- Dans l'étude BLISS-52 (n=865), des nausées étaient observées dans 8,6 et 11% des patients dans les groupes belimumab 10 mg/kg, belimumab 1 mg/kg et placebo, respectivement. Des diarrhées étaient observées dans 10%, 10% et 7% dans les différents groupes, respectivement. Enfin, un allongement du temps de prothrombine était observé chez moins de 10% des patients et n'était pas différent entre les groupes, attribué à la prise d'anti-vitamines K [3].
- Dans l'étude BLISS-76 (n=819), les nausées étaient observées dans 16,8%, 15,9% et 9,8% dans les groupes belimumab 10 mg/kg, belimumab 1 mg/kg et placebo, respectivement, et les diarrhées dans 12,1%, 12,9% et 10,2% [4].

Quand et comment surveiller les transaminases et la fonction hépatique ?

D'après le RCP, il n'existe pas de recommandations concernant la surveillance des transaminases.

En pratique, une surveillance régulière des enzymes hépatiques et de la fonction hépatique est conseillée lors de chaque perfusion de belimumab (tous les 15 jours le 1^{er} mois puis toutes les 4 semaines), puis de façon plus espacée en cas de bonne tolérance.

Conduite à tenir en cas d'élévation des transaminases ou de baisse du taux de prothrombine ?

Du fait de l'absence d'association rapportée entre belimumab et toxicité hépatique, la découverte d'une élévation des transaminases ou d'une baisse du taux de prothrombine justifiera la recherche d'une pathologie hépato-biliaire aiguë ou d'une toxicité médicamenteuse attribuable aux autres traitements hépatotoxiques.

- En cas d'augmentation des transaminases **à moins de 3 fois la normale**, la poursuite du belimumab sera possible s'il existe d'autres traitements hépatotoxiques possiblement en cause et/ou une étiologie hépato-biliaire identifiée.
- En cas d'augmentation des transaminases **à plus de 3 fois la normale**, il sera recommandé de ne pas réinjecter de belimumab et d'adapter ou d'interrompre tout autre traitement hépatotoxique tant que la cause de ces perturbations n'est pas identifiée. L'avis d'un hépatologue sera indispensable.

Chaque événement grave devra faire l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance.

Conduite à tenir en cas d'apparition de troubles gastro-intestinaux ?

En cas d'apparition de troubles gastro-intestinaux non sévères, la recherche d'une pathologie digestive infectieuse est justifiée (coproculture, examen parasitologique des selles). En l'absence de cause infectieuse, la poursuite du belimumab est possible en association à des traitements symptomatiques.

En cas d'apparition de troubles gastro-intestinaux sévères, il sera recommandé de ne pas réinjecter de belimumab tant que la cause de ces troubles n'est pas identifiée.

Chaque événement grave devra faire l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance.

Références

1. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:1168-78.
2. 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.
3. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-31.
4. Furie R, Petri M, Zamani O et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-30.