

Retour d'expérience sur l'utilisation du belimumab en conditions réelles dans le cadre du traitement de patients lupiques

Belimumab: a real life experience in lupus patients

Florence Scher^{1,a}, Marion Fourtage^{1,a}, Jacques-Eric Gottenberg², Emmanuel Chatelus², Christelle Sordet², Guillaume Meyer¹, Julien Godet³, Thierry Martin⁴, Laurent Arnaud², Bénédicte Gourieux¹

¹ Service de pharmacie-stérilisation, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

² Service de rhumatologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Centre national de référence des maladies systémiques et auto-immunes rares Grand-Est Sud-Ouest (RESO)-LUPUS, Inserm UMR-S 1109, Strasbourg, France

³ Service de santé publique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

⁴ Service de médecine interne et d'immunologie clinique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Résumé. *Objectif* : Le belimumab est une biothérapie utilisée dans la prise en charge du lupus. Cette étude rapporte les modalités d'utilisation, l'efficacité et la tolérance du belimumab en pratique courante. *Méthodes* : L'analyse rétrospective, observationnelle a inclus des patients traités par belimumab entre 2014 et 2017. L'efficacité a été évaluée par le score SELENA-SLEDAI englobant l'évolution clinique et biologique à 6 et 12 mois, ainsi que par la réduction de posologie voire l'arrêt des corticoïdes ou immunosuppresseurs associés. *Résultats* : Quatorze patients ont été traités par belimumab avec 86 % de femmes et un âge médian de 38 ans. Une réponse thérapeutique a été obtenue pour 57 % des patients à 1 an avec une absence d'activité pour 3 patients. Quatre patients étaient en échec thérapeutique et 7 patients ont bénéficié d'une épargne cortisonique. *Conclusion* : Le belimumab a permis une réduction significative des doses de corticoïdes à 1 an, ainsi qu'une diminution de l'activité du lupus associée à une bonne tolérance.

Mots clés : belimumab, lupus érythémateux, corticoïdes, efficacité, tolérance

Abstract. *Objective*: Belimumab is the first biotherapy commercialized with the indication systemic lupus erythematosus. Here we report a real-life study to assess efficacy and tolerance of belimumab in routine practice. *Methods*: Our retrospective observational study included all patients that initiated belimumab between 2014 and March 2017. Efficacy was assessed with the SELENA-SLEDAI score that included in particular clinical evaluation, biological signs (anti-DNA, complement levels) at 6 and 12 months, diminution of the associated treatments (corticosteroids or immunosuppressors). *Results*: Fourteen patients were treated with belimumab with 86% of women and a median age of 38 years old. 57% of them had a therapeutic response at 12 months with 3 patients with no activity disease. Four patients were in treatment failure. Sparing corticosteroids was attended in 7 patients.

^a Co-auteurs

Correspondance : F. Scher
<flomoissette@gmail.com>

Conclusion: Belimumab improved significantly activity disease and allowed corticosteroids sparing with a good tolerance.

Key words: belimumab, systemic lupus erythematosus, corticosteroids, efficacy-tolerance

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une pathologie complexe affectant différents organes et dont l'évolution peut entraîner des dommages irréversibles [1]. Le traitement comporte des immunomodulateurs, avec des molécules « classiques » comme les corticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antipaludéens de synthèse, l'azathioprine, le méthotrexate et le cyclophosphamide. Les avancées en matière de biotechnologie et immunothérapie ont ouvert des perspectives intéressantes [2, 3]. Le belimumab, premier biomédicament à bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché dans le lupus, est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 λ bloquant spécifiquement la liaison de la protéine BAFF/BLyS (*B cell activating factor/lymphocyte B stimulator*) à ses récepteurs [4]. Cette protéine est une cytokine d'activation des lymphocytes B qui permet leur prolifération, leur survie et leur différenciation en plasmocytes producteurs d'anticorps.

Le belimumab est commercialisé aux Etats-Unis depuis 2011 et en Europe depuis 2012 dans le lupus actif extra-rénal suite à deux essais (BLISS 52 et 76) comparant le belimumab versus placebo (n = 1 684 patients) [5]. Les résultats de ces études ont montré une efficacité modérée de la molécule chez des patients avec une maladie active (taux de complément bas, présence d'auto-anticorps anti-ADN natif, prise de corticoïdes). Cependant les patients inclus ne correspondent pas toujours aux patients de la « vraie vie ».

Aux Hôpitaux universitaires de Strasbourg, le belimumab est référencé depuis novembre 2012 avec comme problématique son coût élevé, non pris en charge en sus de la tarification à l'activité (T2A). Il est positionné comme une alternative, en association au traitement standard (antipaludéens de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs) chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée, après échec ou intolérance d'un traitement bien conduit (avis de la commission de transparence - Haute autorité de santé - 2014 [6] et Protocole national de diagnostic et de soins lupus 2017 [7]).

L'objectif de ce travail est d'une part, d'évaluer l'utilisation du belimumab dans la vraie vie par une analyse descriptive de la pratique médicale : manifestations cliniques et biologiques du lupus, traitements antérieurs, causes de l'initiation du traitement par

belimumab, posologie et médicaments associés et, d'autre part, d'évaluer l'efficacité et la tolérance.

Méthodes

Nous avons réalisé une analyse rétrospective, monocentrique, observationnelle incluant des patients traités par belimumab entre 2014 et 2017. Etaient exclus les patients anciennement traités par belimumab dans le cadre d'un essai clinique, les patients ayant eu une interruption de traitement supérieure à 2 mois dans la première année de traitement et les patients ayant reçu le belimumab dans une indication autre que le LES.

L'efficacité a été évaluée par le suivi clinique et biologique à 6 et 12 mois après le début du traitement, ainsi que par la réduction de posologie voire l'arrêt des corticoïdes ou immunosuppresseurs associés. Les données cliniques ont été recueillies par revue du dossier médical (régression ou disparition des signes lupiques, absence de poussée de la maladie...). Les données biologiques colligées sont l'exploration du système du complément par des techniques turbidimétriques (CH50) et néphélométriques (C3 et C4) et celui des anticorps anti-ADN natif par la technique Elisa à 0, 6 et 12 mois après le début du traitement. Le score SELENA-SLEDAI (*Safety of estrogens in lupus erythematosus national assessment-systemic lupus erythematosus disease activity index*) a été relevé lorsqu'il figurait dans le dossier ou calculé rétrospectivement.

Une réponse thérapeutique a été définie comme une absence d'activité lupique (score SELENA-SLEDAI à 0) ou présence d'une amélioration (diminution ≥ 4 points du SELENA-SLEDAI ou diminution des doses de corticoïdes ou immunosuppresseurs associés). L'échec a été défini par une non amélioration clinique et biologique (survenue d'une poussée sous traitement ou persistance ou évolution des signes cliniques et maintien ou augmentation du taux des anticorps anti-ADN natif et/ou diminution du complément). Une activité légère est définie par un score SELENA-SLEDAI entre 1 et 5, une activité moyenne par un score entre 6 et 10, une activité élevée par un score entre 11 et 19.

La tolérance a été suivie à partir des données recueillies dans le dossier médical du patient.

Le critère fumeur ou non a été noté afin de déterminer s'il y avait un lien avec la réponse au traitement.

Les variables quantitatives (SELENA-SLEDAI, anticorps anti ADN natif, CH50, C3, C4 et posologie des corticoïdes)

ont été décrites à l'aide des statistiques usuelles de position et de dispersion, à savoir la moyenne, la médiane, la variance, le minimum, le maximum et les quantiles. Pour étudier les évolutions des valeurs de ces variables à 6 mois et 12 mois en comparaison du temps t0, les données ont été modélisées à l'aide d'un modèle mixte à résidus corrélés avec un facteur sujet à effet aléatoire et un facteur temps à effet fixe. Le risque de première espèce alpha a été fixé à 5 % pour toutes les analyses. L'ensemble des analyses a été réalisé à l'aide du logiciel R version 3.6.1 (2019-07-05) (<https://cran.r-project.org/>).

Résultats

Entre 2014 et 2017, le belimumab a été initié chez 16 patients dans l'indication LES dont 2 patients relevant de nos critères d'exclusion (un patient déjà traité par belimumab dans un essai clinique, un autre avec une interruption de traitement de plus de 2 mois). Les caractéristiques des patients ainsi que les principales manifestations du lupus et les traitements antérieurs sont présentés dans le *tableau 1*. Les causes de l'initiation du belimumab sont l'inefficacité d'une ou plusieurs lignes de traitements du lupus, l'aggravation des symptômes de la maladie ou une volonté de diminuer les doses de corticostéroïdes. Quatre patients sont fumeurs à l'initiation et un sevré.

Le belimumab a été administré par voie intraveineuse à une dose de 10 mg/kg (moyenne 634 mg, min-max : 520-1 040 mg) à J0, J14, J28 puis tous les 28 jours. La majorité des patients (93 %, 13 patients) ont reçu une thérapie concomitante à l'initiation (*tableau 2*), un seul refusait tout traitement associé. Pour les 12 patients traités par corticoïdes, la posologie médiane était de 10 mg/j (Q1-Q3 : 6,9-16,3 mg) (moyenne = 11,9 mg/j) avec un minimum à 5 mg/j et un maximum à 25 mg/j de prednisone.

À l'initiation du traitement, d'après le SELENA-SLEDAI, 5 patients ont une activité du lupus légère, 6 une activité moyenne et 3 une activité élevée avec un score médian à 6 (Q1-Q3 : 4,24-8). Le taux des anticorps anti-ADN natif est anormalement élevé pour 77 % des patients (n = 11) avec 3 patients dont la valeur est supérieure à 300 (N < 50 UI/mL) ; pour les autres, la valeur est comprise entre 70 et 179 UI/ml. Le taux du CH50 (N : 38-79 UI/mL), C3 (N : 0,79-1,53 g/L) ou C4 (N : 0,15-0,40 g/L) est abaissé pour 57 % des patients (n = 8). Deux patients ont des valeurs biologiques normales, mais la persistance de l'inefficacité clinique (douleurs articulaires, altération de l'état général) avec les traitements antérieurs a justifié l'initiation du traitement par belimumab.

À 6 mois, 86 % des patients (n = 12) sont encore traités par belimumab. Le score médian SELENA-SLEDAI est de 2 (Q1-Q3 : 2-4) avec une diminution significative par

Tableau 1. Caractéristiques des patients atteints de lupus érythémateux au moment de l'instauration du belimumab.

Patients (n)	14
Sexe H/F (n)	2/12
Age médian (années)	38 (Q1-Q3 : 33,5-44 ans)
Tabac actif/sevré (n)	4/1
Atteintes lupiques (n)	
Cutanée et articulaire	14
Rénale	6
Hématologique	5
Cardiaque	3
Pulmonaire	1
Traitements antérieurs (n)	
Hydroxychloroquine	14
Corticoïdes	12
Mycophénolate mofétil	7
Méthotrexate	6
Azathioprine	5
Cyclophosphamide (en cas d'atteinte rénale)	3
Dapsone	2
Chloroquine	2
Thalidomide	1
Biothérapie	6
- rituximab	2
- abatacept	2
- tocilizumab	1
- etanercept	1

rapport à l'initiation (p = 0,00011). Deux patients ont une activité nulle, 8 une activité légère, 1 une activité moyenne et 1 une activité élevée. La posologie médiane des corticoïdes est de 8,5 mg/j (Q1-Q3 : 5,5-10 mg/j) (moyenne = 7,9 mg/j) avec un arrêt pour 1 patient. Une diminution significative de la posologie des corticoïdes est observée entre M0 et M6 (p = 0,0073). Deux patients ont arrêté le belimumab : le premier à 3 mois suite à une aggravation de sa fonction rénale et une non amélioration des critères biologiques (anticorps anti-ADN natif toujours augmentés et hypocomplémentémie) ; le deuxième à

Tableau 2. Suivi du SELENA-SLEDAI et des posologies de corticoïdes à J0, M6 et M12.

N° patient	Traitements à l'initiation du belimumab	SELENA-SLEDAI à l'initiation	Posologie corticoïdes à l'initiation (mg/j)	SELENA-SLEDAI à M6	Posologie corticoïdes à M6 (mg/j)	SELENA-SLEDAI à M12	Posologie corticoïdes à M12 (mg/j)
1	Prednisone-HCQ -MMF	14	10	12 (à 8 mois puis %)	10	-	
2	Prednisone-MTX-dapsone	4	15	8 (poussée modérée)	12,5	4 (amélioration)	12,5 (% MTX)
3	Prednisone-HCQ -MMF-dapsone	7	25	2 (amélioration)	10	0 (rémission)	6
4	Prednisone-MMF	4	5	2	5	0 (rémission)	5 (↘ MMF)
5	Prednisone	6	20	0 (rémission)	10	Non renseigné - % 2 cures	15 (+ ajout HCQ)
6	Prednisone-HCQ - MMF	4	20	2	10	4	5
7	HCQ	8	-	2 (amélioration)	-	4	-
8	Prednisone-HCQ -MTX	12	10	2 (amélioration)	0	2	0 (↘ MTX)
9	Prednisone-HCQ-MTX	6	5	2 (amélioration)	5	6 (poussée modérée) - % 2 cures	5
10	Prednisone	8	7,5	4 (amélioration)	7	4	5
11	Prednisone-HCQ	5	10	0 (rémission)	10 (+ ajout AZA)	0 (rémission)	5
12	Aucun	6	-	4	-	4 (% à 13 mois)	-
13	Prednisone-HCQ	19	5	% à 3 mois	-		
14	Prednisone	2	10	4 (à 4 mois puis %)	-		

AZA : azathioprine - HCQ : hydroxychloroquine - MTX : méthotrexate - MMF : mycophenolate mofétil - % : arrêt - ↘ : diminution.

4 mois devant l'inefficacité clinique et une diminution impossible des corticoïdes.

A 1 an de traitement, 79 % des patients (n = 11 sur 14) sont encore en cours de traitement par belimumab. Une réponse thérapeutique est obtenue pour 57 % des patients initialement traités (8 sur 14 patients). Deux patients avec une réponse thérapeutique à 6 mois (l'un avec une activité lupique nulle et le second avec une activité légère du fait d'une amélioration du SLEDAI ≥ 4) se sont aggravés à 12 mois du fait d'un arrêt de 2 mois du belimumab lié soit à une intervention chirurgicale soit à une infection. Le score médian SELENA-SLEDAI est de 4 (Q1-Q3 : 0,5-4) avec une différence significative par rapport à l'initiation (p = 0,0224). Trois patients ont une activité nulle, 6 une

activité légère, 1 une activité moyenne, et 1 non renseigné. La posologie médiane des corticoïdes est de 5 mg/j (Q1-Q3 : 5-10 mg/j) (moyenne = 6,5 mg/j) avec une diminution de posologie par rapport à l'initiation pour 6 patients. Deux patients ont la même posologie de corticoïdes qu'à l'initiation mais elle reste faible (5 mg/j). Une diminution significative (p = 0,0083) de 45 % des doses par rapport à l'initiation est observée.

Un patient a arrêté le traitement à 8 mois devant une persistance des douleurs articulaires et de la protéinurie avec un score SELENA-SLEDAI de 12. Un autre patient, tabagique, est jugé en échec thérapeutique sur une clinique non satisfaisante et des infections urinaires à répétition malgré une biologie normale et un score

SELENA-SLEDAI à 4. Ce patient était traité uniquement par belimumab sans aucun traitement associé. Le belimumab a été arrêté 13 mois après l'initiation.

Les évolutions des taux d'anticorps anti-ADN natif, CH50, C4 et C3 sont représentées respectivement sur la *figure 1*. Une diminution significative des taux d'anticorps anti-ADN natif entre t0 et M6 ($p = 0,0273$) et entre t0 et M12 ($p = 0,0184$) est observée, ainsi qu'une augmentation significative entre t0 et M6 du CH50 ($p = 0,0419$), du C3 ($p = 0,0247$) et C4 ($p = 0,0036$). Seule la fraction C4 augmente de manière significative entre t0 et M12 ($p = 0,0159$).

Un seul évènement indésirable grave a été rapporté dans notre étude : une patiente a présenté une légionellose atypique sous l'association belimumab, mycophénolate mofétil, hydroxychloroquine et prednisone à 10 mg/j. Les autres effets indésirables survenus au cours de la première année de traitement sont une neutropénie pour 1 patient, des infections pour 5 patients (bronchite ($n = 2$), sinusite ($n = 1$), infection urinaire ($n = 1$)) et rash cutané ($n = 1$). La prémédication par paracétamol et dexchlorpheniramine est systématique permettant de limiter les réactions à la perfusion.

Discussion

Les études post commercialisation [8, 9] ainsi que celles conduites en conditions de vie réelles (*tableau 3*) semblent montrer un bénéfice clinique des manifestations du lupus et une diminution des doses de corticoïdes chez les patients traités par belimumab, malgré l'hétérogénéité des modalités d'évaluation de l'efficacité et la différence de durée de suivi [10].

Yazdany *et al.* [11] observent une diminution des scores SELENA-SLEDAI (4,4 à l'initiation, 3,09 à 6 mois ($p < 0,01$) et 2,3 à 12 mois ($p < 0,05$)) pour les 68 patients de leur étude. Deux études brésiliennes conduites par Scheinberg et Golmia [12] puis Scheinberg *et al.* [13] rapportent respectivement, sur des cohortes de 20 et 48 patients, la diminution du score SELENA-SLEDAI de 10,2 à 1,1 à 6 mois et de 12 à 2,5 ($p < 0,01$) à 1 an. Les scores médians SELENA-SLEDAI de notre étude diminuent de manière significative entre l'initiation et à 6 mois (6 à 2 respectivement, $p < 0,01$) ainsi qu'à 12 mois (score de 4, $p = 0,024$) ce qui complète les précédents résultats.

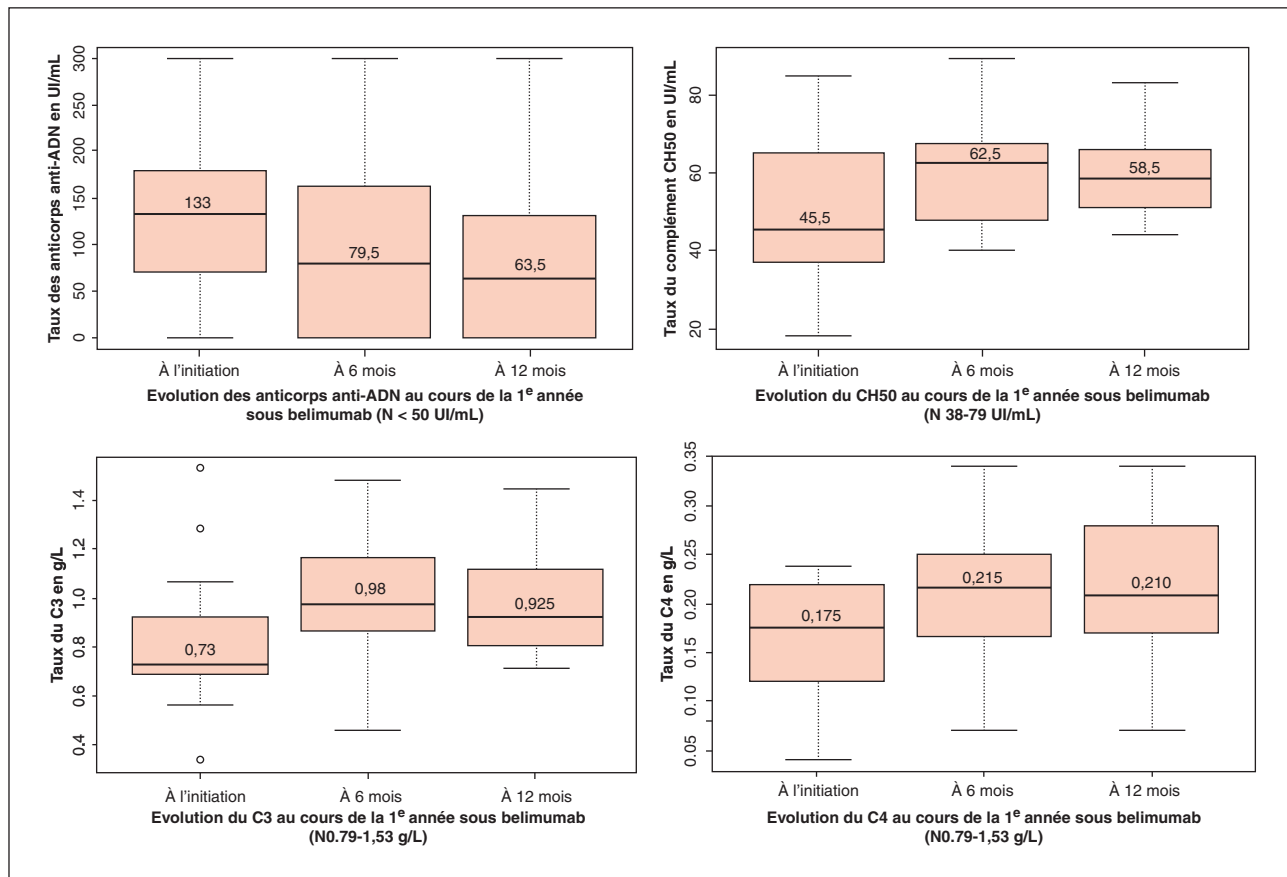


Figure 1. Evolution des anticorps anti-ADN natif et du complément CH50, C4, C3 au cours de la 1^{ère} année sous belimumab.

Tableau 3. Revue de la littérature des études en conditions réelles d'utilisation du belimumab.

Auteurs	Année	Design	Pays	Nombre de patients	Durée de suivi des patients	Réponse thérapeutique		
						SELENA-SLEDAI ou SLEDAI-2K	PGA	Corticoïdes
Yazdany <i>et al.</i> [11]	2013	R	Etats-Unis	68	M12	↘ SELENA-SLEDAI : 4,4 à 3,09 (M6) à 2,3 (M12)	NA	Pas de changement dans l'utilisation des corticoïdes
Scheinberg <i>et al.</i> [12]	2014	P	Brésil	20	M6	↘ SELENA-SLEDAI 10,2 à 1,1 (M6)	NA	↘ 63 % (20 mg/j à 7,5 mg/j) à M6
OBSErve Spain [15]	2014	R	Espagne	64	M6	NA	> 50 % PGA (réponse bonne à excellente) : 52 %	↘ 54 % (14,8 à 6,8 mg/j) à M6
OBSErve Argentina [24]	2015	E	Argentine	50	M18	↘ SELENA-SLEDAI 11,6 à 5,1 (M6) et 4,1 (M12)	> 50 % PGA (réponse bonne à excellente) : 63 %	↘ 67 % (16,3 mg à 5,3 mg) à M12
OBSErve Germany [16]	2016	R	Allemagne	102	M6	↘ SELENA-SLEDAI 10,6 à 5,6 (M6)	> 50 % PGA (réponse bonne à excellente) : 42 %	↘ 44 % (13,7 mg à 7,6 mg/j) à M6
OBSErve USA [14]	2016	R	Etats-Unis	277	M24	NA	> 50 % PGA (réponse bonne à excellente) : 49 %	↘ 58 % (19,9 mg à 8,4 mg/j) à M6 et de 69 % (6,1 mg/j) à M24
Scheinberg <i>et al.</i> [13]	2016	P	Brésil	48	M12	↘ SELENA-SLEDAI : 12 à 2,5 (M12)	NA	NA
Iaccarino <i>et al.</i> [20]	2017	P	Italie	188	M24	↘ du SLEDAI-2K : 11,2 à 5,5	NA	↘ 51 % à M12 (11,2 mg à 7,6 mg à M6 puis 5,5 mg/j à M12)
OBSErve Canada [17]	2017	R	Canada	52	M6	↘ SLEDAI-2K de 2,6 à M6	NA	↘ 43 % (13,6 mg à 7,8 mg/j) à M6
Garval <i>et al.</i> [19]	2018	R	France	15	DDN	NA	NA	↘ 37 % (9,5 mg/j (M0) à 6 mg/j à DDN)
OBSErve Suisse [18]	2019	R	Suisse	58	M6	↘ SELENA-SLEDAI de 8 à 3,6 à M6	> 50 % PGA (réponse bonne à excellente) : 23 %	↘ 49 % (11,6 à 5,9 mg/j) à M6

P : étude prospective – R : étude rétrospective - M : mois - PGA : *physician global assessment* – DDN : date des dernières nouvelles -↘ : diminution.

Les études OBSErve conduites en conditions réelles sur des cohortes de 52 à 277 patients en fonction des pays [10, 14-18] ont montré une amélioration de la maladie pour les patients traités par belimumab avec un taux de réponse de 50 % ou plus évalué par le clinicien allant de 23 à 63 %. L'équipe du CHU de Reims [19] dans une étude similaire à la notre a permis de montrer une réponse thérapeutique pour 9 des 15 patients (60 %) de leur cohorte (rémission partielle pour 8 patients). Cinq patients étaient en échec thérapeutique et 1 patient non évaluable car recul insuffisant. Nous obtenons un taux de réponse à 1 an de 57 % avec une absence d'activité pour 3 patients et une

activité légère pour 5 patients avec un échec de traitement pour 4 patients, ce qui corrobore les résultats des études précédentes.

Les valeurs biologiques anormales à l'initiation s'améliorent dans plusieurs études [11, 12, 14, 20] ainsi que pour 50 % de nos patients avec une diminution significative du taux des anticorps anti-ADN natif et une augmentation significative du complément dans les 6 premiers mois. Ces données corroborent les recommandations d'utilisation du belimumab chez les patients avec un taux de complément bas et présence d'auto-anticorps anti-ADN natif [6, 21].

Sur l'aspect épargne cortisonique, les données de la littérature rapportent des baisses variables des doses de corticoïdes avec soit un maintien des doses initiales [11] ou des diminutions de doses allant jusqu'à 67 % à M12 [13] (tableau 3). En comparaison, nos patients avaient une posologie initiale de prednisone de 11,9 mg/j (0 à 25 mg) contre 6,5 mg/j à 12 mois (0 à 15 mg) avec un arrêt des corticoïdes à 6 mois pour 1 patient, ce qui représente une diminution significative de 45 %.

Le tabagisme a montré un effet délétère sur la réponse au traitement [22, 23]. Parmi nos 4 patients en échec thérapeutique une seule patiente était fumeuse. Un de nos autres patients fumeurs a une réponse thérapeutique moindre, mais il est difficile de conclure vu le faible effectif de la cohorte et la part des patients fumeurs. De même, il semblerait que l'arrêt du traitement même 2 mois (soit 2 cures) entre 6 et 12 mois ait un retentissement clinique négatif mais, encore une fois, il s'agit d'une observation chez 2 patients.

Un seul évènement indésirable grave est rapporté dans notre étude (légionellose atypique) sous l'association belimumab, mycophénolate mofétil, hydroxychloroquine et prednisone 10 mg/j. Six autres patients ont déclaré des infections et un rash cutané, évènements indésirables les plus fréquemment décrits [4, 6, 8, 10]. Mis à part le rash cutané survenu à la première injection, l'imputabilité du traitement seul sur les autres effets indésirables reste difficile à apprécier. Des réactions à la perfusion (16,9 % des patients) expliquent la prémédication par paracétamol et un anti-histaminique [4]. Des céphalées, nausées, diarrhées, fatigue, et insomnie [19] sont aussi décrites et surviennent surtout la 1^{re} année de traitement [9]. Ainsi, la tolérance du belimumab est décrite comme satisfaisante ; cependant des infections graves, décès et cancers (cutanés basocellulaires, non mélanomes) sont rapportés avec une faible incidence [4, 21]. Sont à noter deux cas de leucoencéphalites multifocales [21]. La vigilance est requise chez les patients avec des troubles neuropsychiques, du fait de cas d'idées suicidaires et de dépressions sévères [4, 21].

Les résultats de notre étude sont limités par le faible nombre de patients et le caractère rétrospectif sans groupe contrôle, mais il s'agit d'un retour d'expérience dans des conditions réelles d'utilisation du belimumab. Cette série confirme néanmoins l'intérêt du belimumab pour le traitement du LES avec une efficacité et une tolérance correctes à 1 an. Les conditions d'utilisation en pratique courante (durée du traitement, espacement des administrations) restent encore à définir.

Conclusion

L'augmentation de la cohorte des patients sous belimumab a posé la question du positionnement de cette molécule au sein de notre CHU.

Notre étude a permis de montrer une amélioration de l'activité de la maladie à 1 an pour 57 % des patients traités par belimumab comme reporté dans d'autres études en vie réelle. Les points clés sont la décroissance significative voire l'arrêt de prescription des corticoïdes et la diminution significative du score médian SELENA-SLEDAI au cours du temps (activité moyenne à légère). Cette étude a permis de replacer le belimumab dans notre stratégie actuelle de prise en charge des patients lupiques avec des atteintes cutanées et articulaires en échec des thérapeutiques conventionnelles. La mise à disposition d'une forme sous-cutanée depuis fin novembre 2018 permet d'espérer une amélioration du confort des patients et une diminution des dépenses hospitalières.

Liens d'intérêts : L. Arnaud réalise des interventions ponctuelles pour le compte du laboratoire GSK (consultant, speaker, recherche financée). T. Martin réalise des interventions ponctuelles pour le compte du laboratoire GSK (expertise scientifique). C. Sordet : essais cliniques. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Blair HA, Duggan ST. Belimumab: a review in systemic lupus erythematosus. *Drugs* 2018 ; 78(3) : 355-66.
2. Felten R, Dervovic E, Chasset F, *et al*. The 2018 pipeline of targeted therapies under clinical development for systemic lupus erythematosus: a systematic review of trials. *Autoimmun Rev* 2018 ; 17(8) : 781-90.
3. Chasset F, Arnaud L. Targeting interferons and their pathways in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2018 ; 17(1) : 44-52.
4. European Medicines Agency. *Benlysta (belimumab): summary of product characteristics* [Internet]. European Medicines Agency, 2017. <http://www.ema.europa.eu>
5. Wallace D, Navarra S, Petri M, *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(2) : 144-54.
6. HAS. *Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Commission de la Transparence – Avis du 25 Juin 2014*. HAS, 2014.
7. Amoura Z, Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et AutoInflammatoires Rares (FAI²R). *Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Lupus systémique* [Internet]. FAI²R, 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf
8. Askanase AD, Yazdany J, Molta CT. Post-marketing experiences with belimumab in the treatment of SLE patients. *Rheum Dis Clin N Am* 2014 ; 40(3) : 507-17.
9. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, *et al*. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014 ; 41(2) : 300-9.
10. Trentin F, Gatto M, Zen M, *et al*. Effectiveness, tolerability, and safety of belimumab in patients with refractory SLE: a review of observational clinical-practice-based studies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018 ; 54(2) : 331-43.

- 11.** Yazdany J, Erkan D, Sanchez-Guerrero J, *et al.* Post-marketing experience with belimumab in U.S. lupus centers: data from the lupus clinical trials consortium, Inc. (LCTC) national patient registry [Internet]. American College of Rheumatology, 2013. <https://acrabstracts.org/abstract/post-marketing-experience-with-belimumab-in-u-s-lupus-centers-data-from-the-lupus-clinical-trials-consortium-inctc-national-patient-registry/>
- 12.** Scheinberg M, Golmia R. Real life experience on the effect of Belimumab in patients with active systemic lupus. *Springer Plus* 2014 ; 3(1) : 758.
- 13.** Scheinberg M, de Melo FFN, Bueno AN, *et al.* Belimumab for the treatment of corticosteroid-dependent systemic lupus erythematosus: from clinical trials to real-life experience after 1 year of use in 48 Brazilian patients. *Clin Rheumatol* 2016 ; 35(7) : 1719-23.
- 14.** Collins CE, Dall'Era M, Kan H, *et al.* Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. *Lupus Sci Med* 2016 ; 3(1) : e000118.
- 15.** Cortés J, Andreu JL, Calvo J, *et al.* Evaluation of use of belimumab in clinical practice settings (observe study) in Spain: health resource utilization and labour absenteeism. *Value Health* 2014 ; 17(7) : A534.
- 16.** Schwarting A, Schroeder JO, Alexander T, *et al.* First real-world insights into belimumab use and outcomes in routine clinical care of systemic lupus erythematosus in Germany: results from the OBSERVE Germany study. *Rheumatol Ther* 2016 ; 3(2) : 271-90.
- 17.** Touma Z, Sayani A, Pineau CA, *et al.* Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the OBSERVE Canada Study. *Rheumatol Int* 2017 ; 37(6) : 865-73.
- 18.** von Kempis J, Duetsch S, Reuschling N, *et al.* Clinical outcomes in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab in clinical practice settings: a retrospective analysis of results from the OBSERVE study in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2019 ; 149 : w20022.
- 19.** Garval E, Pennaforte J-L, Jaussaud R, *et al.* Traitement du lupus érythémateux par le béliumab en pratique courante : étude rétrospective de 15 malades. *Ann Dermatol Venereol* 2018 ; 145(1) : 5-12.
- 20.** Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, *et al.* Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun* 2017 ; 86 : 1-8.
- 21.** GlaxoSmithKline. *Benlysta (belimumab): U.S. prescribing information* [Internet]. GlaxoSmithKline, 2017. <https://www.accessdata.fda.gov>
- 22.** Parodis I, Sjöwall C, Jönsen A, *et al.* 103 Smoking and pre-existing organ damage reduce the efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2017 ; 4(1) : A43-4.
- 23.** Chasset F, Francès C, Arnaud L. Smoking enhances Toll-like receptor-9 responsiveness and type I interferon production in plasmacytoid dendritic cells in patients with cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2015 ; 73(2) : e81.
- 24.** Babini A, Garcia MA, Barreira JC, *et al.* *Evaluation of use of belimumab in clinical practice settings: results in Argentina* [Internet]. American College of Rheumatology, 2016. <https://acrabstracts.org/abstract/evaluation-of-use-of-belimumab-in-clinical-practice-settings-results-in-argentina/>