



Revue Médicale Suisse
Allergo-immunologie

Auteur : P. Eigenmann C. Chizzolini

Numéro : 3232
Sujet: Allergologie

Dans le domaine de l'allergologie, nous rapportons ici les progrès diagnostiques en 2009 qui sont particulièrement notables concernant l'utilisation des antigènes recombinants pour les allergènes alimentaires, de l'éviction des allergènes avec des essais thérapeutiques d'induction de tolérance orale, ainsi que pour le traitement de la mastocytose. Dans le domaine de l'immunologie deux axes sont commentés. Un premier cherchant à définir des stratégies thérapeutiques efficaces et grevées d'une moindre toxicité pour le contrôle du lupus érythémateux systémique (LES) et les vascularites. Un deuxième qui relève la définition d'un nouvel index de réponse au traitement et qui semble être une avancée majeure pour la compréhension du LES.

1. allergologie

P. Eigenmann

Les patients présentant une possible maladie allergique sont traditionnellement pris en charge selon les piliers suivants : 1) anamnèse et investigation ; 2) éviction des allergènes et 3) traitement. Nous allons revoir, pour chacun de ces trois piliers, les nouveautés saillantes publiées récemment et ayant un impact sur la prise en charge de nos patients.

Anamnèse et investigations

En ce qui concerne le diagnostic, de grands progrès ont été faits ces dernières années par la caractérisation des allergènes impliqués ainsi que par les allergènes mis à disposition pour le diagnostic allergologique. Des allergènes recombinants, validés par une pertinence clinique, existent à présent pour la plupart des groupes d'allergènes. Bien que la détermination de la réactivité à un extrait de protéine garde toujours sa validité, quand le résultat est mis en relation avec l'histoire clinique, la présence d'anticorps plus spécifiques contre les allergènes recombinants tels que les protéines majeures de la fléole permet de déterminer la réponse à l'immunothérapie.¹ De manière identique, la détermination du profil de réponse sérologique chez des patients présentant une mucoviscidose et suspects d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique permet de faire un diagnostic plus fin et de mieux distinguer entre sensibilisation et allergie.² Dans le domaine alimentaire, la mesure de protéine recombinante permet également de faire la différence entre une sensibilisation de type syndrome d'allergie orale (réactivité croisée avec des pollens), syndrome d'allergie orale qui suppose, en règle générale, un faible risque de réaction sévère, et une allergie systémique avec un risque d'anaphylaxie élevé.³ Dans ce domaine, on peut noter qu'un patient présentant

un profil avec une réactivité augmentée à Ara h 2 (un des allergènes majeurs de la cacahuète) et à Cor a 2 (un des allergènes majeurs de la noisette) présente un risque plus élevé de réaction anaphylactique.⁴

Eviction des allergènes

Les progrès récents sont surtout à observer dans le domaine de l'allergie alimentaire. En effet, les patients présentant une allergie alimentaire ne peuvent toujours pas bénéficier d'une immunothérapie sûre et efficace. Jusqu'à récemment, on ne proposait qu'un régime d'éviction strict. Diverses études ont été publiées récemment, visant à une induction de tolérance chez les patients présentant des allergies alimentaires persistantes. Un effet marquant a été observé chez des patients présentant une allergie à l'œuf, ou une allergie au lait avec une augmentation de la valeur seuil, déclenchant une réaction clinique.⁵ Il reste à préciser que ces patients ne développent qu'une tolérance partielle à l'allergène qui peut néanmoins nettement changer leur qualité de vie. D'autres études sont encore en cours visant d'une part à étudier l'efficacité de l'induction de tolérance pour d'autres allergènes alimentaires, ainsi que chez des patients présentant une allergie importante avec des réactions revenant déjà avec des traces d'aliments. Parmi les pistes d'investigations à citer, certaines études en cours utilisent des aliments dont l'allergénicité a été réduite par exemple, par des processus chimiques imitant la cuisson du lait.⁶

Traitement

Les progrès concernent ici les patients présentant une urticaire chronique avec des auto-anticorps témoins d'une réactivité importante observée chez des patients qui présentent une urticaire persistante et souvent réfractaire au traitement. Un groupe de ces patients a reçu un traitement d'omalizumab, un anti-IgE monoclonal humanisé, avec une amélioration marquante, sept patients sur douze présentant même une complète résolution de la symptomatologie.⁷ Ce type de traitement, coûteux et contraignant, ne peut être réservé qu'à une frange de patients représentant une urticaire chronique particulièrement réfractaire, mais qui pourrait présenter une alternative thérapeutique intéressante. Une étude est actuellement en cours dans notre centre de consultation sur l'effet de l'omalizumab dans la mastocytose, tout patient référé étant le bienvenu.

2. immunologie

C. Chizzolini

Notre choix se porte cette année sur la mise en exergue de travaux qui cherchent à identifier des stratégies thérapeutiques potentiellement moins toxiques tout en gardant leur efficacité dans le lupus érythémateux systémique (LES) et les vascularites associées aux ANCA (ANCA-associated small vessel vasculitis : AASV). Un deuxième volet concerne quelques nouveautés dans le domaine des agents biologiques et les maladies auto-immunes, notamment le LES.

Le cyclophosphamide (CYC), associé aux glucocorticoïdes, s'est imposé dans le LES avec atteinte viscérale et les AASV comme un médicament extrêmement efficace pour induire

une rémission clinique. Malheureusement, les effets secondaires sévères durant et à distance du traitement, surtout en termes d'infections, d'insuffisance gonadique et de cancers, réduisent l'enthousiasme pour l'utilisation du CYC, particulièrement chez les personnes jeunes.

Une étude multicentrique randomisée, dénommée CYCLOPS, à laquelle notre centre a participé, avait pour but de déterminer si des doses pulsées de CYC intraveineux (IV), 15 mg/kg toutes les deux à trois semaines (76 patients), étaient aussi efficaces que la prise orale quotidienne de CYC, 2 mg/kg par jour (73 patients), associé à la prednisolone pour induire la rémission dans les AASV.¹ La dose cumulée moyenne a été de 8,2 g dans le groupe CYC IV pulsé et de 15,9 g dans celui CYC oral. Pourtant, les groupes ne différaient pas pour le temps nécessaire à atteindre la rémission (hazard ratio : 1,098, IC 95%, 0,78 à 1,55, $p = 0,59$) ou pour la proportion de patients ayant obtenu une rémission à neuf mois (88,1% vs 87,7%). Par ailleurs, moins de cas de leucopénie ont été observés dans le groupe CYC pulsé. La limite principale de cette étude concerne essentiellement la durée du suivi des patients qui était relativement brève (dix-huit mois), ce qui n'a pas permis d'évaluer s'il y avait une différence dans le taux de rechutes à distance entre les deux groupes. Mais la conclusion de cette étude nous permet désormais d'utiliser le CYC pulsé pour induire la rémission dans les AASV.

Une autre étude multicentrique, dénommée ALMS, a comparé le mycophénolate mofétil (MMF) au CYC IV pulsé comme traitement d'induction de la néphropathie lupique (LN).² Le MMF est un agent immunosuppresseur puissant qui inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase, nécessaire à la synthèse des purines, en particulier dans les lymphocytes activés. Dans l'étude ALMS, 370 patients atteints de LN Classe III à V ont été randomisés pour recevoir le MMF (dosage cible 3 g par jour) ou le CYC (0,5 à 1 g/m² en pulses mensuels) comme thérapie d'induction de la rémission, l'objectif étant de tester la supériorité du MMF par rapport au CYC. Tous les patients ont reçu de la prednisone à une dose initiale maximale de 60 mg/j avec un sevrage progressif. Le taux de réponses global, spécifié comme diminution de la protéinurie et stabilisation ou amélioration de la créatinine sérique, a été relativement faible, mais comparable dans les deux groupes : 56% pour le MMF et 53% pour le CYC. Fait intéressant, le sous-groupe de patients d'origine africaine et hispanique, considérés comme à risque élevé de maladie agressive, a mieux répondu au MMF qu'au CYC. De plus, dans un sous-groupe de patients avec insuffisance rénale sévère ($\text{TGF} < 30 \text{ ml/min } 1,73 \text{ m}^2$), l'efficacité du MMF (20%) a été comparable à celle du CYC (16%). Finalement, le taux de réponses était similaire indépendamment du type de glomérulonéphrite : membraneuse, proliférative focale ou proliférative diffuse. De façon surprenante, le MMF ne semble pas avoir été sensiblement moins toxique que le CYC bien que le groupe CYC ait rapporté 40% d'effets indésirables de plus que le groupe MMF. Sept des neuf décès dans le groupe MMF et deux décès sur cinq dans le groupe CYC étaient dus à l'infection. A cause des effets secondaires, 13% des patients du groupe MMF et 7% de celui CYC ont été sortis de l'étude. Le MMF, bien que non supérieur, est donc une alternative au CYC en tant que thérapie d'induction dans la LN, et pourrait peut-être même être supérieur chez les patients d'origine africaine et hispanique. Toutefois, le MMF est un agent immunosuppresseur puissant et associé à des événements indésirables souvent de nature infectieuse sévère et potentiellement mortels, surtout à dose élevée.

Les années 2008 et 2009 ont apporté des résultats inattendus concernant l'efficacité des agents biologiques dans le traitement du LES. De très nombreuses études observationnelles, mais non contrôlées, avaient suggéré que le rituximab, un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule CD20 exprimée sélectivement sur les lymphocytes B et capable de les tuer, était capable d'induire une rémission complète ou partielle chez un bon nombre de patients atteints de LES, pour lesquels les traitements conventionnels n'avaient pas été efficaces. Tels étaient, par exemple, les résultats

d'une série de 50 patients suivis à Londres par le groupe du Pr David Isenberg.³ Or, deux grandes études randomisées et contrôlées en double aveugle, l'une Explorer conduite chez les patients avec LES sans et l'autre Lunar chez ceux avec atteinte rénale, de façon inattendue, n'ont pas démontré que le rituximab associé à la thérapie conventionnelle permet d'induire une rémission durable de façon plus importante que le placebo. Il faut souligner, sans entrer dans les détails, que les critères de réponse choisis étaient particulièrement sévères pour une maladie, le LES, qui par nature a tendance à la récurrence. Il faut par ailleurs remarquer que les résultats négatifs obtenus dans les études avec le rituximab s'ajoutent à une très longue liste d'études dans le LES qui, ces dernières années, n'ont pas atteint les objectifs prévus. Elles ont concerné entre autres le DEHA, le MMF, l'abatumumab, l'épratuzumab, l'anti-CD40-ligand, l'atacept, l'épratuzumab, le belimumab. A part des problèmes relativement banals qui, dans quelques cas, ont interféré avec le déroulement de l'étude (par exemple : rupture de stock pour l'épratuzumab, abatumumab), ou des effets secondaires inattendus (anti-CD40-ligand), les raisons évoquées pour expliquer ces échecs ont été : une sélection des centres d'investigation inappropriée, l'utilisation d'instruments de mesure de l'activité de la maladie inadéquate, et le choix inapproprié des critères d'évaluation.⁴ A cela s'ajoutent aussi : un nombre insuffisant de patients atteints inclus, l'utilisation de doses trop élevées de stéroïdes ou leur sevrage trop rapide, ou l'inclusion de malades, qui tout en satisfaisant les critères ACR de classification du LES, n'avaient pas, au moment de l'étude, les caractéristiques typiques de la maladie. Dans ce tableau plutôt sombre, qui en fait n'est rien d'autre que le reflet d'une pathologie difficile à apprivoiser, le belimumab à première vue a eu le même sort. Cet anticorps monoclonal entièrement humanisé capable de bloquer le B cell activating factor,⁵ une cytokine nécessaire à la survie des lymphocytes B et à leur transformation en plasmocytes, n'a pas passé la rampe d'une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée, qui a inclus 449 patients atteints de LES, ce qui en fait la plus grande étude réalisée jusqu'à présent dans le LES.⁶ Sans entrer dans les détails de cette étude, il est très intéressant de remarquer qu'une analyse post-hoc conduite sur une sous-population de l'étude originale, caractérisée par la positivité du facteur antinucléaire (FAN), à laquelle on a appliqué des critères révisés de réponse, a démontré que le belimumab était significativement supérieur au placebo pour induire et maintenir la rémission chez les patients lupiques et cela pour une durée de 52 semaines !⁷ Les auteurs se sont attaqués à définir un nouvel index de réponse pour le LES (LES-responder index) basé sur la combinaison de trois éléments distincts : 1) la réduction d'un index d'activité dénommé SELENA-SLEDAI d'au moins quatre points (SELENA-SLEDAI est un score numérique qui prend en compte la plus grande partie des caractéristiques du LES, avec un maximum de 105 points) ;⁸ 2) l'absence d'un nouveau BILAG A ou de plus d'un nouveau BILAG B (BILAG est un système qui permet de définir, organe par organe, le degré d'atteinte liée au LES, A étant le score le plus sévère et E l'absence d'atteinte)⁹ et 3) l'absence d'une détérioration égale ou supérieure à 0,3 point de la condition clinique générale du patient évaluée par le médecin sur une échelle visuelle analogique qui compte un maximum de trois points. Ce LES-responder index, fondé sur les preuves d'une étude contrôlée, indique donc l'amélioration de l'activité de la maladie sans aggravation de l'état global du patient ou spécifique d'organe du LES.

Bien qu'il soit peu pertinent de conclure, sur la base d'une analyse post-hoc, à l'efficacité d'un traitement, le LES-responder index ainsi défini a été accepté par la Food and drug administration (FDA) comme un système valable d'évaluation de la réponse à un traitement dans le LES. Une nouvelle étude randomisée et contrôlée avec le belimumab, qui vient de se terminer et n'est pas encore publiée, semble effectivement indiquer que cet agent biologique est plus efficace pour induire et maintenir la rémission dans le LES que les traitements conventionnels (communiqué de presse du 20 juillet 2009). Cette nouvelle positive semble avoir donné un nouvel essor aux nouvelles stratégies thérapeutiques dans le LES. L'espoir est que d'ici quelques années, les patients lupiques puissent profiter de ces avancées. En Suisse, depuis la constitution

de l'étude de cohorte sur les patients lupiques dénommée «Swiss SLE cohort study (SSCS)»,¹⁰ nous sommes bien placés pour rapidement relayer les nouveautés aux patients lupiques et le cas échéant leur proposer de participer aux études cliniques.

Bibliographie : Bibliographie 1 1 Niederberger V, Laffer S, Froschl R, et al. IgE antibodies to recombinant pollen allergens (Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5, and Bet v 2) account for a high percentage of grass pollen-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:258-64. 2 Thia LP, Balfour LI. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2009;10:37-42. 3 ** Steckelbroeck S, Ballmer-Weber BK, Vieths S. Potential, pitfalls, and prospects of food allergy diagnostics with recombinant allergens or synthetic sequential epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1323-30. 4 Koppelman SJ, Wensing M, Ertmann M, Knulst AC, Knol EF. Relevance of Ara h1, Ara h2 and Ara h3 in peanut-allergic patients, as determined by immunoglobulin E Western blotting, basophil-histamine release and intracutaneous testing : Ara h2 is the most important peanut allergen. *Clin Exp Allergy* 2004;34:583-90. 5 * Buchanan AD, Green TD, Jones SM, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199-205. 6 * Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122: 342-7. 7 * Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:569-73. Bibliographie 2 1 * de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670-80. 2 * Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12. 3 Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital : The first fifty patients. *Arthritis Rheum* 2009;61:482-7. 4 Isenberg D, Gordon C, Merrill J, Urowitz M. New therapies in systemic lupus erythematosus – trials, troubles and tribulations... working towards a solution. *Lupus* 2008;17:967-70. 5 Daridon C, Burmester GR, Dorner T. Anticytokine therapy impacting on B cells in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:205-10. 6 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. 7 ** Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009;61:1143-51. 8 Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550-8. 9 Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:902-6. 10 Chizzolini C, Cohen CD, Eisenberger U, et al. Towards the Swiss systemic lupus erythematosus cohort study (SSCS). *Rev Med Suisse* 2009;5:808-11. * à lire ** à lire absolument

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse
revue.medhyg.ch

L'adresse de cet article est :
revue.medhyg.ch/article.php3?sid=34579