

# Maladies auto-immunes et désensibilisation aux hyménoptères

## *Autoimmune diseases and hymenoptera venom immunotherapy*

D. Fagedet<sup>a,b,\*</sup>, J.-P. Jacquier<sup>c</sup>, L. Bouillet<sup>b</sup>, F. Berard<sup>d</sup> Ensemble du groupe « insectes piqueurs » de la SFA

<sup>a</sup> Service de médecine interne, centre hospitalier InterCommunal des Alpes du Sud, Gap, France

<sup>b</sup> Clinique universitaire de médecine interne, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 09, France

<sup>c</sup> Service de pneumo-allergologie, centre hospitalier de Chambéry, Chambéry, France

<sup>d</sup> Service immunologie clinique et allergologie, centre hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite, France

Disponible sur Internet le 20 février 2014

### Résumé

Les maladies auto-immunes sont une contre-indication théorique à l'immunothérapie au venin d'hyménoptères. Cependant, cette assertion ne repose sur aucune donnée ni physiopathologique, ni épidémiologique. Les mécanismes immunopathogéniques de l'allergie et de la dysimmunité, plutôt que s'opposer, semblent aller dans le même sens. Ainsi, il semblerait même que l'immunothérapie spécifique puisse être un facteur protecteur vis-à-vis des maladies auto-immunes. Les études, tant épidémiologiques qu'interventionnelles, manquent pour répondre à la question, du fait de la diversité des différentes maladies dysimmunitaires et de leurs traitements ainsi que de la contre-indication de l'AMM et seul un large recueil de données prospectif pourra répondre formellement à la question.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Immunothérapie ; Maladies auto-immunes ; Allergie au venin d'hyménoptères

### Abstract

Autoimmune diseases are a theoretical contraindication to hymenoptera venom immunotherapy. However, there are no data, neither epidemiologic nor pathophysiologic, to support this assertion. Immunopathologic mechanisms of allergy and autoimmunity, instead of being opposites, appear to be going in the same sense. Thus, it would seem that specific venom immunotherapy might be a protective factor in the treatment of autoimmune diseases. Epidemiologic or clinical studies to answer this question are missing, due to the diversity of the autoimmune diseases and their treatment but also to the lack of administrative approval for hymenoptera venom immunotherapy for these diseases. Only the collection of a large amount of prospective data could provide a definitive answer to this question.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Hymenoptera venom immunotherapy; Autoimmune diseases; Immunotherapy

## 1. Pourquoi cette question ?

Depuis que la désensibilisation au venin d'hyménoptères est apparue, la question de la contre-indication ou non des patients atteints de pathologies dysimmunitaires s'est posée. Beaucoup d'auteurs ont prôné la contre-indication sans *evidence based medicine*.

En 1993, l'EAACI retenait la dysimmunité comme une contre-indication absolue à l'immunothérapie (IT) sans préciser sur quoi cette assertion était basée [1]. Mais il rapporte d'ailleurs dans la même phrase, qu'il n'y a pas d'étude mentionnant une augmentation des maladies auto-immunes (MAI) avec l'immunothérapie. De même, Bousquet en 2008, dans un article de recommandations sur la prise en charge de la rhinite allergique et de l'asthme, fait apparaître les MAI comme des contre-indications à l'immunothérapie, sans se baser sur une étude en particulier [2]. Enfin, et surtout, quand on regarde l'AMM du venin d'hyménoptère dans l'immunothérapie, les vascularites systémiques font partie des contre-indications.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [dfagedet@yahoo.fr](mailto:dfagedet@yahoo.fr) (D. Fagedet).

Cette contre-indication semble reposer sur des cas rapportés de MAI apparues au cours d'une immunothérapie, qu'elle soit au pollen ou au venin d'insectes. On notera néanmoins qu'il n'y a pas toujours d'imputabilité formelle et qu'il s'agit, dans plus de la moitié des cas, de vascularites ou de maladies sériques, souvent après IT au pollen [3]. On peut s'interroger sur le rôle des adjuvants qui ont, à l'heure actuelle, disparu des traitements de l'IT. Un seul cas d'aggravation de MAI lors de l'immunothérapie a été rapporté, dans une maladie de Crohn [4]. La pathologie s'est ensuite stabilisée et l'IT a pu être poursuivie. On rappellera également que certaines MAI peuvent apparaître après piqûres d'hyménoptères sans qu'un lien causal formel n'ait jamais été établi [5].

La question est donc de savoir si l'IT au venin d'hyménoptères peut induire ou aggraver une MAI. Et inversement, la MAI risque-t-elle d'induire une mauvaise tolérance ou une inefficacité de l'IT ?

Il faut, pour répondre à cette question, évaluer la balance bénéfico–risque. Le bénéfice absolu de l'IT est d'autant plus important que le risque de base est élevé [6]. Ainsi, il n'en sera pas de même lors d'une réaction allergique modérée versus un arrêt cardio-circulatoire. Le risque de MAI reste peu fréquent, d'imputabilité pas toujours démontrée alors que l'IT permet de prévenir le risque de décès par choc anaphylactique avec une efficacité de près de 85 %.

## 2. Physiopathologie des maladies auto-immunes

Il s'agit de pathologies rares mais qui, regroupées, ont une prévalence de 5 à 10 %. Les maladies auto-immunes regroupent un ensemble de maladies très différentes : vascularites, connectivites (Lupus, maladie de Gougerot, sclérodermie...), connectivites mixtes, polyarthrites, maladies auto-immunes spécifiques d'organes... toutes ces maladies ayant une physiopathologie différente et des niveaux de gravité différents (thyroïdite versus lupus par exemple...). À cela s'ajoutent les conséquences du traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur.

Les maladies auto-immunes sont la conséquence d'une rupture de la tolérance au soi, soit par diminution des signaux de tolérance, soit par une augmentation de la réponse immune. Cette augmentation de la réponse immune peut être le fait d'un effet bystander (modification du soi par une agression chronique), d'un mimétisme moléculaire entre un pathogène et le soi, d'un super-antigène (stimulant les lymphocytes T sans spécificité)... L'interaction entre facteurs immunogénétiques et environnementaux a également une grande place, reflétant une extrême complexité des mécanismes immunopathogènes [7].

Ainsi, la polyarthrite rhumatoïde serait plutôt le fait d'un mécanisme Th1 [8] alors que la sclérodermie serait liée à des médiateurs Th2 [9]. Le Lupus serait la conséquence d'une double orientation Th1/Th2 [10]. La polarisation Th1/Th2 n'est donc qu'un fragment artificiellement dichotomique de la physiopathologie des maladies auto-immunes qui est de fait extrêmement complexe, faite d'interactions, de costimulations

et de ruptures d'équilibres mettant en jeu de nombreuses cellules immunitaires et facteurs humoraux.

## 3. Physiopathologie de l'immunothérapie

La physiopathologie de l'IT a récemment été précisée [11,12]. Elle résulte d'une induction de tolérance périphérique spécifique de l'allergène incriminé. L'immunothérapie permet la génération de lymphocytes régulateurs spécifiques de l'allergène et la diminution de la réponse IgE médiée. Cela est rendu possible grâce à la formation de lymphocytes T régulateurs CD4+CD25+ tolérogènes et grâce à la sécrétion d'IL10 et de TGF $\beta$  par des LTR1 orientant la réponse immunitaire vers une voie Th1. Ces effecteurs induisent également la production de lymphocytes B sécréteurs d'IgG4, anticorps non-inflammatoires « bloquant » la réponse immunitaire. L'inhibition de la réponse effectrice des mastocytes, basophiles et éosinophiles, ainsi que des cellules dendritiques supportant la génération des effecteurs T, est un mécanisme également mis en avant.

## 4. Interactions immunothérapie/maladies auto-immunes

L'allergie, comme les MAI, sont le résultat d'une rupture de tolérance conduisant à une réponse immunitaire excessive ou inadaptée : vers le non-soi non-pathogène pour l'allergie IgE médiée et vers le soi pour les MAI. Il n'est donc pas surprenant que des personnes allergiques puissent présenter une MAI. Ces MAI se développent en effet chez des patients prédisposés et dans des conditions environnementales particulières [13]. L'immunothérapie, en régulant la réponse immunitaire, ne devrait donc pas induire de MAI.

Ainsi, certains vont même plus loin en proposant d'utiliser le principe de l'immunothérapie comme traitement des maladies auto-immunes. L'équipe de Wraith a ainsi utilisé des vaccins antigéniques pour rééquilibrer la balance entre cellules effectrices et régulatrices dans les maladies auto-immunes comme allergiques. Par induction de lymphocytes T régulateurs spécifiques de l'antigène pathogène, cela permet une immunosuppression spécifique d'antigène [14].

## 5. En pratique clinique

Dans la littérature on retrouve une utilisation thérapeutique du venin d'abeille depuis des années, contre l'arthrite [15] ou la SEP [16] par exemple.

Dès 1978, Levinson ne retenait pas d'augmentation de la prévalence des maladies auto-immunes lors de l'IT [17]. Quelques cas cliniques d'IT chez des patients ayant une MAI ont été décrits, sans aggravation de la pathologie [18].

Linneberg, en 2012, a réalisé une étude pharmaco-épidémiologique pour évaluer les effets à long-terme de l'IT, en particulier sur les MAI [19]. Il a pour cela utilisé le registre national danois de janvier 1997 à décembre 2006. Il a comparé les patients nouvellement traités par IT versus un traitement anti-allergique conventionnel. Différents extraits allergéniques

étaient inclus dont les venins. Les patients étaient exclus en cas de MAI ou pathologie cardiovasculaire préexistante. . . Il a ainsi inclus 18 841 patients dans le groupe IT versus 428 484 dans le groupe témoin. Il a retrouvé moins de maladies auto-immunes dans la population désensibilisée (206 [1,1 %] versus 6071 [1,4 %], HR 0,84 [0,72–0,98]) après appariement avec l'âge, les revenus et la profession. . . Cette étude est donc rassurante mais on peut regretter que les vascularites n'aient pas été comptées parmi les MAI étudiées.

En 2011, Cox, dans une mise au point sur l'immunothérapie, a conclu que celle-ci pouvait être proposée chez les patients ayant une MAI [20].

En conclusion, les MAI restent, dans l'AMM, une contre-indication à l'IT sous-cutanée au venin d'hyménoptères, mais aucun argument épidémiologique ni immunologique ne le justifie. Il faut faire preuve de bon sens et la proposer pour les patients présentant une pathologie équilibrée ou un risque vital allergique, en évaluant la balance bénéfique/risque. L'allergie au venin d'hyménoptères reste en effet une maladie grave (32 décès par an en France) qui doit être traitée de façon optimale.

Nous sommes partisans de la mise en place d'une étude prospective dont l'objectif principal serait de vérifier l'innocuité de l'IT chez les allergiques souffrant de MAI. Dans un premier temps, le groupe de travail « insectes piqueurs » de la Société française d'allergologie met en place un recueil de cas (contact : [dfagedet@yahoo.fr](mailto:dfagedet@yahoo.fr) ou [catherine.neukirch@bch.aphp.fr](mailto:catherine.neukirch@bch.aphp.fr)) et ne retient pas pour l'instant de contre-indication absolue à l'IT dans les contextes dysimmunitaires.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Malling HJ, Weeke B. Position paper : immunotherapy. *Allergy* 1993;48(Suppl. 14):9–35.
- [2] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Allergen). *Allergy* 2008;63(Suppl. 86):8–160.
- [3] Linneberg A, Madsen F, Skaaby T. Allergen-specific immunotherapy and risk of autoimmune disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(6): 635–9.
- [4] Walker A, Eben R, Przybilla B, Ruëff F. Poster session. Tolerance and efficacy of venom immunotherapy in a patient with Bechterew and Crohn's disease. *Allergy* 2008;63(Suppl. 88):158–611.
- [5] Gül U, Gönül M, Cakmak SK, Kiliç A. Pemphigus vulgaris induced by honeybee sting? *Acta Derm Venereol* 2006;86(5):467–8.
- [6] Cucherat M, Lièvre M, Leizorovicz A, Boissel JP. Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale. In: *Collection Nouveaux Modules. Médecine Sciences Flammarion*; 2008 302–9.
- [7] Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001;345(5):340–50.
- [8] Panayi GS, Corrigan VM, Pitzalis C. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. The role of T cells and other beasts. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27(2):317–34.
- [9] Sakkas LI, Platsoucas CD. Is systemic sclerosis an antigen-driven T cell disease? *Arthritis Rheum* 2004;50(6):1721–33.
- [10] Yu SL, Kuan WP, Wong CK, Li EK, Tam LS. Immunopathological roles of cytokines, chemokines, signaling molecules, and pattern-recognition receptors in systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol* 2012;2012: 7151–90.
- [11] Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):18–27.
- [12] Bochner BS, Rothenberg ME, Boyce JA, Finkelman F. Advances in mechanisms of allergy and clinical immunology in 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):661–7.
- [13] Soyer OU, Akdis M, Ring J, Behrendt H, Cramer R, Lauener R, et al. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy* 2013;68(2): 161–70.
- [14] Sabatos-Peyton CA, Verhagen J, Wraith DC. Antigen-specific immunotherapy of autoimmune and allergic diseases. *Curr Opin Immunol* 2010;22(5):609–15.
- [15] Nah SS, Ha E, Lee HJ, Chung JH. Inhibitory effects of melittin on the production of lipopolysaccharide-induced matrix metalloproteinase 3 in human osteoarthritic chondrocytes. *Toxicon* 2007;49(6):881–5.
- [16] Mirshafiey A. Venom therapy in multiple sclerosis. *Neuropharmacology* 2007;53(3):353–61.
- [17] Levinson AI, Summers RJ, Lawley TJ, Evans 3rd R, Frank MM. Evaluation of the adverse effects of long-term hyposensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1978;62(2):109–14.
- [18] Koschel D, Hoeffken G. Poster Discussion session. Hymenoptera venom immunotherapy and autoimmune diseases. *Allergy* 2008;63(Suppl. 88): 78–157.
- [19] Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrøm SZ. Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2):413–9.
- [20] Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(Suppl. 1):S1–55.