Dermatologica, 1962;125:281-282

Immunochimie de l'allergie à la pénicilline

A.L.

de Weck

Clinique Dermatologique Universitaire (Dir.: Prof. Dr. H. Kuske) Hôpital de l'île, Berne, Suisse

Adresse de l'auteur: Dr A. L. de Weck, Clinique Dermatologique Universitaire, Hôpital de l'île, Berne (Suisse)

Les allergènes chimiques à bas poids moléculaires (ou haptènes) ne suscitent la formation d'anticorps circulants et ne déclenchent des manifestations allergiques de type immédiat qu'après s'être conjugués, s'être liés de manière stable à une protéine porteuse. La précipitation des anticorps in vitro et le déclenchement de réactions allergiques de type immédiat (choc anaphylactique, réaction cutanée urticarienne, anaphylaxie cutanée passive) requièrent la formation d'aggrégats moléculaires entre plusieurs molécules d'antigène et d'anticorps («lattice»). La formation de tels aggrégats est rendue possible par l'interaction d'anticorps bivalents avec des antigènes plurifonctionnels, en d'autres termes des molécules porteuses possédant au moins deux déterminants antigéniques (groupes hapténiques) par molécule.

Si la théorie de la conjugaison est bien établie expérimentalement pour les haptènes fortement réactifs avec les protéines in vitro (par ex.: 2-4-dinitrochlorobenzène), il n'en va pas de même pour toute une catégorie de substances chimiques peu ou pas réactives, comprenant la grande majorité des médicaments et notamment la pénicilline. L'antigénicité de telles substances pourrait s'expliquer, dans le cadre de la théorie exposée plus haut, si l'on presuppose que l'allergène (en l'occurrence la pénicilline) se transforme en un produit de dégradation, en un métabolite, susceptible de se comporter comme un haptène réactif et de former des conjugués stables avec les protéines.

La pénicilline est une substance relativement instable, qui se transforme partiellement, dès qu'elle est en solution aqueuse, en acide pénicillénique. Des traces d'acide pénicillénique sont du reste présents même dans les échantillons de pénicilline sous forme de poudre cristalline sèche.

La conversion de pénicilline en acide pénicillénique dépend de plusieurs facteurs, notamment du pH et de la température. Il ressort des expériences effectuées que les patients traités avec de la pénicilline sont certainement exposés à l'acide pénicillénique, bien

282 de Weck, Immunochimie de l'allergie à la pénicilline

que la quantité totale d'acide pénicillénique reçue par un patient puisse varier considérablement d'un cas à l'autre.

L'acide pénicillénique réagit fortement avec les protéines in vitro et cela de deux manières. Par l'intermédiaire de son groupe SH libre et par liaison disulfure, l'acide pénicillénique fixe sur les protéines des résidus de structure pénicillénate. D'autre part, par l'intermédiaire d'un groupe carbonyle de son noyau oxazolone et par liaison amide, il fixe également des résidus de structure pénicilloyl. Ces deux types de conjugués (pénicilloyl et pénicillénate) préparés in vitro sont fortement antigéniques pour l'animal: ils suscitent la formation d'anticorps respectivement anti-pénicilloyl et anti-pénicillénate. Ces anticorps peuvent être démontrés par précipitation,

anaphylaxie cutanée passive, transfert passif chez l'homme (Prausnitz-Küstner), réaction d'Arthus chez les animaux sensibilisés, enfin hémagglutination au moyen d'érythrocytes portant des groupes pénicilloyl et pénicillénate. Ces divers réactions sont spécifiquement inhibées par les haptènes unifonctionnels de structure pénicilloyl ou pénicillénate. Il a été démontré qu'il n'y pas de réaction croisée entre le groupe pénicilloyl et le groupe pénicillénate; on a donc bien affaire à deux anti-corps de spécificité différente.

La preuve définitive que le mécanisme envisagé se déroule effectivement in vivo est apportée par la constatation que les animaux immunisés non plus avec des conjugués préformés in vitro mais avec l'allergène lui-même, la pénicilline, forment bien des anticorps anti-pénicilloyl et anti-pénicillénate. Les lapins immunisés avec de la pénicilline forment des anticorps, démontrés par les mêmes techniques qu'indiquées ci-dessus, et spécifiques soit pour le groupe pénicilloyl, soit pour le groupe pénicillénate.

La chaîne latérale de diverses pénicillines (G, V, O, phénéticilline, méthicilline) ne joue guère de rôle dans la spécificité des anticorps anti-pénicilloyl ou anti-pénicillénate évoqués par l'injection de ces diverses pénicillines. La chaîne latérale joue par contre un rôle important quant à la vitesse de conversion des diverses pénicillines en acide pénicillénique, quant à la réactivité des pénicillines et de leurs acides pénicilléniques avec les protéines et quant à leur antigénicité pour l'animal.

(Ce travail paraîtra in extenso dans: de Week, A. L.: Etudes sur l'allergie à la pénicilline.

III. Nouveaux aspects immunochimiques. Schweiz. med. Wschr. 92:1155, 1962).