

RÉACTIONS ALLERGIQUES OBSERVÉES AU COURS DE L'ADMINISTRATION INTERMITTENTE A LONGUE ÉCHÉANCE DU TÉTRACOSACTIDE-RETARD

S. BENOS (*), A. KOUTSOUKOS et E. KELAIDIS

RÉSUMÉ

Le traitement intermittent à long terme par le tétracosactide-retard, conduit chez 150 malades atteints d'asthme bronchique, a permis d'observer 11 cas d'allergie à l'égard du polypeptide. Il s'agissait généralement de phénomènes allergiques prononcés avec tendance vers un choc anaphylactique. Les dermo-réactions faites successivement, ainsi que le test de transformation lymphoblastique, furent positifs.

A noter que ces 11 malades étaient en traitement depuis 2 à 3 ans et que les injections, qui leur étaient faites en moyenne une fois par semaine, étaient parfaitement tolérées. La réaction allergique s'est manifestée une fois que l'amélioration de l'état des malades a permis d'espacer, d'une façon importante, une injection de l'autre. Ceci permettrait peut-être de formuler la pensée que l'administration régulière à ces malades et à des courts intervalles de la β^{1-24} corticotrophine servirait de quelque façon, comme une désensibilisation spécifique.

Etant donné que les phénomènes d'hypersensibilité observés sont apparus au moment de l'espacement des doses du tétracosactide chez des malades traités à long terme, les auteurs concluent que, dans de telles conditions, on devrait administrer la β^{1-24} corticotrophine avec la plus grande prudence.

MOTS CLES MEDLARS : Corticotropine * effets néfastes. - Peptides * effets néfastes. - Soins de longue durée. - Préparation retard. - Allergie aux médicaments * étiologie.

KEYWORDS : Corticotropin * adverse effects. - Peptides * adverse effects. - Long term care. - Delayed-action preparations. - Drug hypersensitivity * etiology.

(*) 1^{re} Clinique Médicale de l'Université d'Athènes, Consultation d'Allergologie, Hôpital Général « Roi Paul », 17, rue Saint-Thomas, Athènes (Grèce).

La β^{1-24} corticotrophine, un polypeptide synthétisé par KAPPELER et SCHWYZER [11], est douée de la même activité biologique que la corticotrophine naturelle [1, 15]. Elle s'est avérée, en outre, très pauvre en pouvoir allergénique [7, 10, 14]. Ce dernier fait a permis, depuis sa découverte, une application étendue de cette hormone synthétique pour des raisons diagnostiques et thérapeutiques [1, 2, 16, 17]. L'expérience acquise depuis lors a confirmé son efficacité. Cependant, un nombre plutôt limité de cas d'hypersensibilité, décrits récemment, montrent que le produit n'est pas complètement dénué de propriétés allergisantes [2, 4, 5, 8].

Nous avons à la Clinique une expérience de plus de cinq ans d'administration de la β^{1-24} corticotrophine [tétracosactide-retard (*)] chez des malades asthmatiques. Nous avons observé dans 11 cas, des réactions allergiques à l'égard du polypeptide. Tous les cas qui ont réagi se trouvaient sous traitement depuis deux ans, au minimum. Par contre nous n'avons pas observé de réactions chez des malades traités pendant des périodes plus courtes. C'est pour cette raison que dans ce travail nous nous référons seulement à 150 malades qui se trouvaient sous traitement pour une période de plus de deux ans.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons utilisé comme β^{1-24} corticotrophine, le produit Synacthène dépôt, Ciba 42915-Ba. Son action retard est due à l'adsorption de la base active sur des sels minéraux de zinc. Il est présenté sous forme d'une suspension aqueuse, à raison de 1 mg par ampoule de 1 ml.

Le produit a été administré par voie intramusculaire, à la dose de 1 mg.

Parmi les malades soumis à ce traitement, nous nous référons seulement à 150 asthmatiques traités pendant une période de deux ans au minimum. L'intervalle entre les injections oscillait au début du traitement de 5 à 10 jours. Un espacement progressif des doses a été obtenu ultérieurement, grâce à l'amélioration de l'état des malades.

Le traitement a été poursuivi à la Consultation de l'Hôpital. Toutes les observations cliniques concernant le traitement ont été notées en détail.

L'allergie à l'égard du tétracosactide fut étudiée au moyen d'intradermo-réactions et de tests de transformation lymphoblastique. Cette étude a été conduite exclusivement auprès de malades ayant présenté cliniquement des réactions allergiques et après 15 à 20 jours à partir de l'apparition de ces dernières.

(*) Synacthène dépôt Ciba.

Pour les tests cutanés nous avons utilisé du tétracosactide sous ses formes soluble et dépôt, ainsi que de la corticotrophine naturelle d'origine animale (ACTH Choay et Cortrophine Z Organon). La solution employée pour chacun de ces antigènes oscillait entre 1/1 000 et 1/100 000. La réponse à l'égard du tétracosactide-retard a été comparée à celle donnée par une suspension des sels de zinc utilisés pour l'obtention de la forme dépôt.

Le test de transformation lymphoblastique a été pratiqué suivant la technique de BRANDT et coll. [3], développée par HALPERN [9]. Le sang prélevé stérilement sur héparinate de calcium a été filtré sur colonne de laine de verre. Après sédimentation, les lymphocytes contenus dans le surnageant ont été mis en suspension dans un milieu de culture constitué de 30 p. cent de plasma autologue et de 70 p. cent de milieu 199 de Parker, de façon à obtenir 1×10^6 de cellules par ml. Une dose optimale de 100 γ de tétracosactide soluble et retard et de 2,5 UI de corticotrophine naturelle (ACTH Choay et Cortrophine Z Organon) a été ajoutée à chaque tube contenant 3 ml de suspension cellulaire. Les résultats ont été lus après 4 jours d'incubation à 37 °C. Nous avons considéré comme résultat positif un pourcentage de cellules lymphoblastiques supérieur à 4 p. cent.

RÉSULTATS

Parmi 150 malades asthmatiques traités au tétracosactide retard pendant plus de deux ans nous avons observé 11 cas de réactions allergiques à ce polypeptide. Il s'agit de 9 femmes et 2 hommes soumis à ce traitement pendant 24 à 40 mois. L'intervalle habituel entre les injections oscillait de 7 à 12 jours. Au moment de la réaction allergique l'injection déclenchante a été administrée 30 à 90 jours après l'injection précédente.

Chez 8 malades nous avons remarqué, après l'injection précédente, des signes suspects d'hypersensibilité au produit, sous forme d'une aggravation de la dyspnée (7 fois) et d'un prurit généralisé (4 fois), une fois accompagné d'une irritation locale au point d'injection. Les grandes réactions allergiques apparues après l'injection déclenchante comprennent 3 cas de grand choc allergique et 8 cas de crise d'asthme sévère accompagnée d'une chute de la tension artérielle. Un malade a présenté parallèlement, des phénomènes d'urticaire (tableau I).

Les tests cutanés ont donné, chez les 11 malades sans exception, des réponses nettement positives envers le tétracosactide soluble et dépôt, aussi bien qu'à l'égard de l'ACTH d'origine naturelle. Deux malades ont manifesté à la suite des tests des réactions générales comparables à celles observées après l'injection intramusculaire du tétracosactide. Les tests aux sels de zinc furent toujours négatifs.

L'addition de tétracosactide soluble et dépôt, ainsi que d'ACTH d'origine animale à doses convenables dans la culture des lymphocytes a provoqué, dans la totalité des cas, une nette transformation lymphoblastique (tableau II).

TABIEAU I
PHÉNOMÈNES D'HYPERSENSIBILITÉ OBSERVÉS CHEZ DES MALADES ASTHMATIQUES
AU COURS DE L'ADMINISTRATION INTERMITTENTE A LONGUE ÉCHÉANCE DU TÉTRACOSACTIDE RETARD*

N°	MALADE	SEXE	ÂGE	DURÉE DU TRAITEMENT (mois)	INTERVALLE HABITUEL ENTRE LES INJECTIONS (jours)	SIGNES SUSPECTS APPARUS APRÈS LA DERNIÈRE INJECTION			INTERVALLE ENTRE LA INJECTION ET L'INJECTION DÉCLENCHANTÉ (jours)	RÉACTIONS ALLERGIQUES			
						Dyspnée	Pruir	Irritation locale		Crise d'asthme	Urticaire	Chute de la pression	Choc
1	BA	F	40	24	7	++	+	+	30	+	+	+	+
2	SE	F	26	26	10	++	+	+	35	+	+	+	+
3	LA	F	40	30	12	++	+	+	40	+	+	+	+
4	MM	F	44	25	10	++	+	+	90	+	+	+	+
5	PD	F	48	36	10	++	+	+	50	+	+	+	+
6	SA	F	64	36	10	++	+	+	90	+	+	+	+
7	PL	F	39	24	10	++	+	+	60	+	+	+	+
8	MA	F	35	38	7	++	+	+	75	+	+	+	+
9	MI	M	38	40	10	++	+	+	60	+	+	+	+
10	MP	F	32	26	12	++	+	+	45	+	+	+	+
11	LN	M	56	28	7	++	+	+	35	+	+	+	+

* Synacthène dépôt.

RÉACTIONS ALLERGIQUES AU TÉTRACOSACTIDE-RETARD

TABLEAU II
TESTS ALLERGIQUES PRATIQUÉS CHEZ LES MALADES
PRÉSENTANT DES MANIFESTATIONS D'HYPERSENSIBILITÉ
A L'ÉGARD DU TÉTRACOSACTIDE

ANTIGÈNES ÉTUDIÉS	NOMBRE DE CAS	INTRADERMO- RÉACTIONS POSITIVES	TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE POSITIF
Tétracosactide soluble	11	11	11
Tétracosactide dépôt	11	11	11
Zinc	11	0	0
ACTH naturelle	11	11	11

DISCUSSION

Comme nous l'avons déjà dit, tous les cas qui ont présenté des réactions allergiques se trouvaient, depuis longtemps, sous traitement de tétracosactide. Des injections répétées d'une façon intermittente pendant plus de deux ans furent nécessaires pour que l'allergie soit développée, ce qui montre l'antigénicité faible du produit. Cette donnée est en accord avec celles présentées par d'autres auteurs [7, 10, 14]. Si on pense que le tétracosactide dans sa forme utilisée est combiné avec des sels de zinc, qui pourraient jouer un rôle d'adjuvant à cause d'une influence probable sur la conformation ou l'aggrégation des molécules [14], l'antigénicité du polypeptide devrait être considérée comme minime.

Un autre point qui devrait être souligné est le rôle que joue l'intervalle entre deux injections pour l'apparition des phénomènes allergiques. L'administration du produit tous les 5 à 10 jours était parfaitement tolérée. Les phénomènes d'hypersensibilité firent leur apparition une fois que l'amélioration de l'état des malades permit d'espacer les injections pour des périodes de plus d'un mois. Ceci permettrait, peut-être, de formuler la pensée que l'administration régulière à ces malades, et à de courts intervalles, de la β^{1-24} corticotrophine agirait, en quelque sorte, comme une désensibilisation spécifique.

Dans les premiers cas, les réactions allergiques furent à vrai dire, dramatiques. Il s'agissait d'un choc anaphylactique grave apparu dans les quelques minutes qui suivirent l'injection intramusculaire du produit. L'interrogatoire rétrospectif minutieux a révélé qu'après l'injection précédente les malades avaient présenté quelques signes de réaction allergique comportant une aggravation de la dyspnée et un prurit général passager. À la suite de cette constatation, avant toute injection de tétracosactide, nous avons vérifié, d'une manière

systématique, l'existence éventuelle de signes suspects, apparus après l'injection précédente. Ainsi, nous avons évité l'apparition d'un choc anaphylactique chez les autres malades allergiques au tétracosactide, car chez les malades suspects d'une hypersensibilité, l'apparition des signes minimes d'anaphylaxie était immédiatement suivie de l'administration d'antihistaminiques, d'hydrocortisone et d'adrénaline.

La positivité des dermo-réactions et du test de transformation lymphoblastique ont confirmé la base allergique de ces phénomènes. Chez deux malades le test cutané au tétracosactide dilué à 1 p. cent, parallèlement à une forte réaction locale, a provoqué une réaction générale grave. C'est pour cette raison que, par la suite, les intradermo-réactions ont été faites à partir de dilutions très étendues de tétracosactide.

La réaction croisée observée par les intradermo-réactions et par le test de transformation lymphoblastique entre l'ACTH synthétique et naturelle est probablement due à un site antigénique, d'une importance peut-être secondaire, localisé à la partie 1-24 de la chaîne de la corticotrophine, qui est commune à plusieurs espèces animales [5, 13]. Après cette observation, nous serions très peu enclins à proposer dans ces cas une substitution éventuelle du tétracosactide par une corticotrophine naturelle. D'autre part, on sait que des individus sensibles à l'ACTH d'origine animale, peuvent recevoir du tétracosactide sans la moindre réaction allergique [2, 4, 5, 6, 12]. Notre expérience sur l'administration de la β^{1-24} corticotrophine chez des malades asthmatiques comprend six cas similaires. Deux de ces malades seulement, sur six, sensibles à l'ACTH naturelle, ont présenté des phénomènes d'hypersensibilité après avoir très bien toléré le tétracosactide pendant deux ans environ.

CONCLUSION

Les faits qui viennent d'être exposés nous permettent de formuler les conclusions suivantes :

- 1) Le tétracosactide possède une antigénicité faible.
- 2) D'après nos données, la sensibilisation au tétracosactide est accompagnée d'une hypersensibilité croisée à l'égard de l'ACTH naturelle.
- 3) Après un traitement prolongé à base de tétracosactide-retard, au moment de l'espacement des doses, l'administration du produit doit être effectuée avec la plus grande prudence.
- 4) Les réactions anaphylactiques graves, provoquées par le tétracosactide peuvent être prévues par la recherche des petits signes suspects apparus éventuellement après l'injection précédente.
- 5) En cas d'allergie suspecte, il est souhaitable de pratiquer les tests cutanés avec des dilutions de tétracosactide très étendues, afin d'éviter des réactions générales éventuelles. De ce point de vue, le test de transformation lymphoblastique constitue un moyen d'investigation inoffensif.

RÉACTIONS ALLERGIQUES AU TÉTRACOSACTIDE-RETARD

ALLERGIC REACTIONS OBSERVED DURING THE INTERMITTENT ADMINISTRATION OVER A LONG PERIOD OF DELAYED-ACTION TETRACOSACTIDE

Long-term intermittent treatment by delayed-action tetracosactide carried out on 150 patients suffering from bronchial asthma, has enabled 11 cases of allergy to polypeptide to be noted. In general, there were marked allergic phenomena with a tendency to anaphylactic shock. Successive dermoreactions and the lymphoblastic transformation test were positive.

It should be noted that these eleven patients had been under treatment for two or three years and the injections they had been given, on an average once a week, had been perfectly well tolerated. The allergic reaction appeared when an improvement in the condition of the patient enabled the time-lapse between one injection and another to be considerably lengthened. This perhaps justifies the opinion that regular administration to the patients at short intervals of β^{1-24} corticotropin might in some way act as a method of specific desensitization.

Since the phenomena of hypersensitization which were observed occurred when long-term patients were given their tetracosactide at longer, intervals, the authors conclude, that, under such circumstances, β^{1-24} corticotropin should administered with great caution.

BIBLIOGRAPHIE

1. BENOS S. A., KOUTSOUKOS A., BRAOUZI H., GEORGOPOULOS A., PAVLATOS F. Ch. — A synthetic polypeptide β^{1-24} corticotropin, in the depot form. I. Adrenocorticotrophic and pituitary responsiveness following long term intermittent administration. *Acta allerg. (Kbh.)*, 1969, 24, 165.
2. BENOS S. A., KOUTSOUKOS A., SOTIRAKIS I., PAVLATOS F. Ch. — A synthetic polypeptide, β^{1-24} corticotropin, in the depot form. II. Clinical efficacy of intermittent therapy in asthmatic patients. *Acta allerg. (Kbh.)*, 1969, 24, 178.
3. BRANDT L., BORJESON J., NORDEN A., OLSSON I. — Separation of lymphocytes from peripheral blood by means of a glass-wool column. A method for « in vitro » culture of lymphocytes. *Acta med. scand.*, 1962, 172, 459.
4. CHARPIN J., ZAFIROPOULOU A., AUBERT J., OHRESSER Ph., BOUTIN Ch. — Données actuelles concernant l'allergie à l'ACTH. *Presse méd.*, 1964, 72, 3025.
5. CHARPIN J., AUBERT J. — L'allergie à l'ACTH. Sa prévention. VII^e Congrès International d'Allergologie, Florence, 1970. *Excerpta med. ICS*, 1971, 232, 224.
6. EL SHABOURY A. H. — Effect of a synthetic corticotrophic polypeptide on adrenal function in hypertensive asthmatics. *Lancet*, 1965, 1, 298.
7. FELBER J. P., ASHCROFT S. H. J., VILLANUEVA A., VANNOTTI A. — Antibodies to synthetic corticotropin. *Nature (Lond.)*, 1966, 211, 654.
8. GLASS D., MORLEY J., WILLIAMS T. J., DALY J. R. — Allergy to tetracosactrin-depot. *Lancet*, 1971, 1, 547.
9. HALPERN B., KY N. T., AMACHE N., HALPERN G. — Le test de transformation lymphoblastique et ses applications actuelles. *Méd. int.*, 1969, 4, 151.
10. IMURA H., SPARKS L. L., GRODSKY G. M., FORSHAM P. H. — Immunologic studies of adrenocorticotrophic hormone (ACTH). Dissociation of biologic and immunologic activities. *J. clin. Endocr.*, 1965, 25, 1361.
11. KAPPELER H., SCHWYZER R. — Die Synthese eines Tetracosaptides mit der Aminosäuresequenz eines hochaktiven Abbauproduktes des β -Corticotropins (ACTH) aus Schweinehypophysen. *Helv. Chim. Acta*, 1965, 44, 422.
12. LANDON J., FRIEDMAN M., GREENWOOD F. C. — Antibodies to corticotrophin and their relation to adrenal function in children receiving corticotrophin therapy. *Lancet*, 1967, 1, 652.

13. LEE T. H., LERNER A. B., BUETTER-JANUSCH V. — On the structure of human corticotropin (adrenocorticotrophic hormone). *J. biol. Chem.*, 1961, 236, 2970.
 14. PATRIARCA G. — Allergy to tetracosactrin-depot. *Lancet*, 1971, I, 138.
 15. SCHULER V. W., SCHAR B., DESAULLES P. — Zur Pharmakologie eines ACTH-wirksamen, vollsynthetischen Polypeptids, des β^{1-24} corticotropins, CIBA 30920-Ba, Synacthen. *Schweiz. med. Wschr.*, 1963, 93, 1927.
 16. WOLFROMM R., HERMAN D. — Tétracosactide-retard dans le traitement de l'asthme bronchique. VII^e Congrès International d'Allergology, Florence, 1970. *Excerpta med. ICS*, 1971, 232, 129.
 17. WOOD J. B., FRANKLAND A. W., JAMES V. H. T., LANDON J. — A rapid test of adrenocortical function. *Lancet*, 1965, I, 243.
-