

LES RELATIONS HÔTE-PARASITE DANS L'ALLERGIE STREPTOCOCCIQUE HUMAINE (*)

E. HENOCQ (**)

MOTS CLES MEDLINE : Streptococcus * immunologie - Allergie
* étiologie - Infection à streptocoques * immunologie.

INDEX TERMS : Streptococcus * immunology - Allergy * etiology
- Streptococcal infections * immunology.

L'agression des territoires oro-pharyngés par le streptocoque β - hémolytique du groupe A est d'une extrême banalité chez l'homme. Elle peut se faire à bas bruit ou au contraire se manifester cliniquement. Depuis l'ère des antibiotiques ces primo-infections streptococciques sont généralement de courte durée et évoluent sans complications immédiates. Si minime soit-elle, cette agression primaire peut cependant jouer un rôle primordial chez certains individus prédisposés : comparable au granulome expérimental, elle permettra l'expansion de certaines lignées immunocytaires capables de réagir avec les différents déterminants antigéniques du streptocoque. Le résultat en sera l'émergence de clones d'immunocytes T aussi bien que de clones producteurs d'anticorps (F. M. BURNET, 1972).

Certains hôtes, ayant reçu l'empreinte de la toxine streptococcique qui a pu accéder à un territoire tissulaire (peau, veine, uvée, synoviale, cœur, rein, etc) garderont une trace indélébile de cette première agression. Lors des agressions ultérieures (dues au streptocoque ou à un autre agent agresseur, le même territoire répondra par une *réactivité cellulaire altérée*.

LE TERRAIN

Pour constituer de semblables réponses, constamment reviviscentes sous l'effet de nouvelles agressions microbiennes, à partir de foyers primitifs plus ou moins cryptiques, il faut que l'hôte ait une certaine prédisposition. *Cette prédisposition est la composante des relations endosymbiotiques qu'entretient l'hôte avec son parasite* (I. GINSBURG, 1971).

En effet, suivant que l'hôte (bon ou mauvais producteur d'anticorps) sera *en excès d'anticorps, en zone d'équivalence ou au contraire en excès d'antigènes*, il y aura ou non la possibilité de formation d'immun-complexes macromoléculaires insolubles, ou absence de réaction immunitaire pathologique, ou enfin formation d'immun-complexes solubles de poids moléculaire plus faible. Cette dernière éventualité, de loin la plus redoutable, bien connue par les modèles expérimentaux animaux, est encore difficile à déceler chez l'homme par les tests *in vitro*. Les dosages d'anticorps, dirigés contre certains motifs antigéniques spécifiques (SLO, toxine érythrogène, nucléases a, b, c et d, constituants de la paroi et de la membrane cellulaire, etc), ainsi que les tests de l'immunité cellulaire, devraient permettre une meilleure appréciation des différences de réponse des individus vis-à-vis de l'agresseur bactérien.

Les modalités réactionnelles du tissu lésé dépendront étroitement de l'état (antérieur à l'agression) de ce tissu : une prédisposition naturelle de l'hôte à la stase veineuse, un traumatisme local, l'existence d'une antigénicité croisée entre le streptocoque et la membrane glomérulaire ou le muscle cardiaque, le fait enfin que cette antigénicité croisée existe aussi au niveau de génome (antigènes de transplantation du système HL-A), conditionneront une réponse qui ira de la vascularite nodulaire à la maladie auto-immune, en passant par l'érysipèle récidivant.

Les manifestations cutanées de l'allergie streptococcique peuvent fournir un modèle d'étude des mécanismes immuno-pathologiques, particulièrement accessible à l'observateur.

(*) Exposé présenté à la Première Journée d'immuno-allergologie microbienne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur, Paris, mars 1975.

(**) Hôpital de l'Institut Pasteur, 213, rue de Vaugirard, 75015 PARIS.

HENOCQ E. — Les relations hôte-parasite dans l'allergie streptococcique humaine. *Rev. franç. Allergol.*, 1975, 15 (n° 5), 273-276.

ANTIGÈNES RESPONSABLES DES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES

L'allergie cutanée aux antigènes streptococciques est un phénomène connu depuis longtemps (MACKENZIE et HANGAR, 1927). Ce qui est important c'est l'étude plus fine de ces réactions cutanées avec des préparations d'antigènes dotées d'une grande spécificité. C'est pourquoi les préparations d'allergènes doivent comprendre non seulement les *suspensions bactériennes*, mais également les *produits diffusibles* libérés par la bactérie *in vitro* dans le milieu de culture et sécrétés *in vivo* par cette même bactérie, à partir de la niche écologique que constitue son point d'implantation chez l'hôte humain (en l'occurrence les régions amygdaliennes en priorité et certains autres territoires oro-pharyngés). Il est en effet fort probable que la bactérie n'arrivera jamais entière (chez un hôte dont les défenses immunitaires ne sont pas diminuées) au lieu où se constituera la lésion tissulaire d'hypersensibilité, mais sous forme de *produits cellulaires de paroi*, non complètement phagocytés par les macrophages (ceux-ci servant ainsi de transporteurs : c'est le phénomène de la translocation) (GINSBURG, 1972), ou sous forme de *protéines solubles extracellulaires* contenant un pool antigénique dont certains déterminants (la SLO) exerceront des effets toxiques et/ou sensibilisants ; dont d'autres (Varidase *) exerceront surtout des effets sensibilisants (E. HÉNOQC, J. ALOUF, M. RAYNAUD, 1969). Pour mémoire rappelons l'effet spécifique de la *toxine érythroène* de la scarlatine, capable de reproduire expérimentalement l'éruption comme cela avait été montré par DICK et, plus récemment, par une toxine purifiée agissant à la dose de 0,02 µgN (NAUCIEL, RAYNAUD et BIZZINI, 1968). On sait que plus de 25 arcs de précipitation sont ainsi mis en évidence chez l'adulte contre ces antigènes diffusibles avec un pool de gamma-globulines humaines concentrées (ALOUF, HALBERT, 1968), utilisées comme immun-sérums en immunoelectrophorèse. De même que les anticorps sont nombreux et fréquents dans une population d'adultes, de mêmes fréquentes et nombreuses sont les réactions d'hypersensibilité cutanée aux antigènes streptococciques. Ces réactions sont pour la plupart de type retardé, à début plus ou moins précoce suivant l'antigène et suivant l'hôte. Ainsi, avec une streptolysine O, hautement purifiée et détoxifiée (J. ALOUF, E. HÉNOQC, 1973), les réactions positives ne sont que de l'ordre de 25 p. cent environ, en outre elles sont *toujours du même type strictement retardé* avec maximum à la 48^e heure. Les tests cutanés effectués avec les exoprotéines totales, la varidase ou les suspensions bactériennes sont, par contre, très fréquemment positifs (environ 80 p. cent des cas) et plus étalés dans le temps : de la 6^e à la 48^e heure, ce qui d'ailleurs s'explique par l'hétérogénéité des antigènes

injectés. Les tests *in vitro* : blastogénèse révélée par le taux de thymidine tritiée incorporée par les lymphocytes en voie de transformation, confirment *grosso modo* ces données et montrent notamment, en plus d'un effet mitogène (Y. ABÉ et J. ALOUF, 1975), des variations considérables du taux de thymidine tritiée suivant :

- a) les individus ;
- b) la plus ou moins grande complexité de l'antigène étudié (E. HÉNOQC, Y. ABÉ et J. ALOUF, 1974).

Mais présence d'anticorps et tests positifs ne sont pas parallèles aux manifestations cliniques d'allergie streptococcique. Seuls, certains individus « prédisposés » qui ne sont différents des sujets indemnes ni par leurs anticorps ni par leurs tests cutanés, ni par leurs tests *in vitro*, pourront voir se développer des manifestations cliniques. P. GASTINEL et J. REILLY (1936) ont d'ailleurs montré sur le plan expérimental qu'il « apparaît possible de créer ou d'exalter un état de réactivité vis-à-vis d'un germe microbien en agissant par de faibles doses toxiques sur les fibres sympathiques et dès lors sur l'appareil réticulo-endothélial ».

IMMUNOPATHOLOGIE DE LA MALADIE SÉRIQUE ET DES VASCULARITES NODULAIRES STREPTOCOCCQUES

L'étude :

- de la *maladie sérique streptococcique* ;
- des *vascularites nodulaires*

peut nous permettre de préciser certains mécanismes qui sont probablement impliqués dans toutes les manifestations d'allergie streptococcique quel que soit le tissu lésé.

MALADIE SÉRIQUE STREPTOCOCCIQUE

Certains malades (E. HÉNOQC et J. ALOUF, 1973) peuvent présenter, à la suite d'angines à streptocoques un *syndrome du 8^e - 9^e jour*, caractérisé par une éruption urticarienne généralisée avec œdème de Quincke, des arthralgies avec inflammation de l'article, de la fièvre, une vitesse de sédimentation accélérée, plus inconstamment un taux élevé d'ASLO. Quand le streptocoque est réellement en cause, les tests cutanés, qui sont le plus souvent à début précoce (6^e, 12^e heures), confirment le rôle sensibilisant du germe par la réaction syndromique qu'ils entraînent, et qui est constamment reproductible avec le ou les mêmes antigènes.

Chez ces malades, non seulement la recherche d'anticorps précipitants, consommant le complément en présence d'exoprotéines streptococciques (*) est

(*) C'est l'appellation commerciale d'un mélange de streptokinase-streptodornase ou SK-SD.

(*) Nous remercions le Dr M. ETIEVANT (Institut Pasteur, Paris) d'avoir bien voulu effectuer cette recherche.

positive, mais le transfert passif, sérique, de cette réaction d'hypersensibilité est positif (avec un sérum non chauffé), chez un receveur non sensibilisé, au bout d'un temps de latence qui varie de 6 à 24 heures (E. HÉNOCCQ, 1972). L'histologie des lésions et des tests cutanés (chez le donneur comme chez le receveur), montre des infiltrats périvasculaires constitués de polynucléaires neutrophiles mais aussi d'éléments histiocytaires et lymphocytaires.

Le fait que cette maladie sérique ne survienne qu'après des angines et jamais spontanément plaide en faveur d'une maladie à immun-complexes qui ne peuvent se produire que lorsque le sujet est en excès d'antigènes (ce qui, pour un sujet à taux d'anticorps peu élevé, est précisément le cas à chaque nouvelle infection de l'amygdale par le streptocoque).

VASCULARITES NODULAIRES

Pour les vascularites nodulaires et, plus particulièrement, l'érythème noueux streptococcique, la récurrence est le plus souvent sous la dépendance d'un foyer oro-pharyngé que l'on ne met pas toujours en évidence. Les tests cutanés permettent, lorsque le streptocoque est réellement en cause, de réactiver l'éruption dans les 24 ou 48 heures sous la forme de l'apparition de nouvelles nouures. La recherche d'anticorps circulants anti-exoprotéines streptococciques est ici tantôt positive, tantôt négative. L'histologie n'est pas nettement définie, les infiltrats cellulaires sont presque toujours du type mixte, et, s'ils sont à topographie périvasculaire, ils sont constitués là encore d'éléments histio-lymphocytaires, avec également des polynucléaires neutrophiles, cette image est la même, à peu de choses près, quelle que soit l'heure (6^e, 12^e, ou 24^e heure) du prélèvement, qu'il s'agisse de la lésion elle-même ou du test cutané cliniquement isomorphe. Enfin, la nécrose fibrinoïde est souvent absente, ainsi que les éosinophiles : il est dans ces conditions difficile d'assimiler ces lésions et ces tests cutanés à un phénomène d'Arthus (*).

Si les recherches d'antigènes streptococciques par immunofluorescence sont, à une exception près, négatives (W. PARISH, 1971 a), par contre la présence d'IgG intracellulaire est indiscutable. Enfin, les malades atteints de vascularites nodulaires semblent avoir moins d'anticorps circulants neutralisants anti-(SLO, Streptokinase, Hyaluronidase, Toxine érythrogyne) contre certaines toxines ou enzymes isolées de leurs propres streptocoques. Ces taux faibles d'antitoxines seraient incapables de protéger ces malades contre l'atteinte toxique de certains de leurs vaisseaux sanguins et, par là-même, de protéger ces derniers contre la formation d'immun-complexes en excès d'anti-

gènes (W. E. PARISH, 1971 c). On a d'autre part récemment démontré (J. BENVENISTE, 1973) que certains facteurs dépendants des leucocytes, lors de la réaction d'hypersensibilité immédiate, pouvaient par leur action sur l'aggrégation plaquettaire (PAF) augmenter la vasoperméabilité et, par là-même, favoriser la migration intratissulaire des immun-complexes.

DISCUSSION

Dans ce type d'affections, le rôle direct du streptocoque est cependant difficile à affirmer : on ne le retrouve pas obligatoirement dans le foyer primitif, et c'est donc sur des preuves indirectes telles que la réaction syndromique, quand il s'agit d'une vascularite nodulaire ou même la réactivation extrêmement nette d'un foyer dentaire, sinusien, ou amygdalien dans les 24 heures qui suivront un test intradermique aux antigènes du streptocoque, que l'on soupçonnera fortement le rôle sensibilisant du germe. La plupart des affections récidivantes comme les vascularites ou les maladies à immun-complexes en effet peuvent être provoquées par n'importe quelle protéine étrangère qu'elle soit d'origine bactérienne, virale ou qu'il s'agisse même des propres protéines de l'individu qui ont été modifiées. C'est ainsi qu'on a pu reproduire des cryoglobulinémies expérimentales en immunisant des lapins avec des streptocoques, ce qui fait penser que certaines cryoglobulinémies mixtes seraient sous la dépendance des séquelles des maladies infectieuses aiguës ou chroniques (Z. L. HERD, 1973) ; on a d'ailleurs montré (KRAUSE, 1970) que l'anticorps anti-polysaccharide C du streptocoque de certains animaux posséderait un degré d'homogénéité comparable à certaines immunoglobulines monoclonales.

CONCLUSION

La multiplicité des streptocoques, les nombreux effets toxiques et sensibilisants que provoquent leurs antigènes cellulaires ou exocellulaires, l'importance de leur passage dans certains tissus, avec la possibilité de former des antigènes tissulaires comprenant à la fois certains déterminants de l'hôte et certains déterminants du parasite (comme cela s'observe souvent en parasitologie), en font l'un des éléments majeurs de la pathologie inflammatoire chronique et récidivante.

Si le rhumatisme articulaire aigu de l'enfant est devenu beaucoup moins fréquent et beaucoup moins redoutable dans les pays occidentaux depuis l'ère des antibiotiques, une grande variété de manifestations cliniques peuvent lui être rattachées. Elles sont beaucoup moins typiques que le RAA et paraissent provoquées par des agents variés. Il n'est cependant pas exclu que l'un des facteurs déterminants des mécanismes immunopathologiques qui conditionnent ces

(*) Nous remercions le Pr B. DUPERRAT et le Dr J. GAILLARD qui ont bien voulu examiner nos préparations microscopiques.

lésions tissulaires soit le streptocoque. C'est une des rares bactéries constamment présente dans l'environnement humain, capable d'exercer *in situ* et à distance de son point d'implantation des effets toxiques et sensibilisants, de posséder des déterminants antigéniques communs avec ceux de l'hôte, de modifier éventuellement les propres immunoglobulines de ce dernier pour les rendre auto-immunogènes. Tous ces

caractères dépendent en définitive du rapport de forces entre l'hôte humain et son parasite. Seul un modèle expérimental animal (capable de reproduire les principaux aspects de la maladie chronique humaine, avec ses périodes de latence, ses brusques récives, ses localisations tissulaires multiples), pourra permettre une meilleure approche immunothérapeutique de la pathologie inflammatoire réactionnelle.

RÉFÉRENCES

- ABE Y., ALOUF J. — Purification partielle d'un facteur mitogène non spécifique exocellulaire élaboré par le streptocoque du groupe A. *Ann. Ins. Pasteur*, 1975, 126 C, 77-103.
- BENVENISTE J. — Définition expérimentale d'un rôle nouveau pour les IgE : déclenchement immunologique de la disposition des immuns-complexes. *Nouv. Presse méd.*, 1973, 2, 703.
- BURNET F. M. — *Auto-immunity and auto-immune disease*. Lancaster, Medical and Technical Publishing Company, 1972.
- GASTINEL P., REILLY J. — Réitérations érysipélateuses et phénomènes de sensibilisation streptococcique. *Ann. Méd.*, 1936, 39, 242-262.
- GINSBURG I. — The focus of infection theory : a new look at the possible relation to post-streptococcal sequelae. *Human Path.*, 1971, 2, 345-348.
- GINSBURG I. — Mechanisms of cell and tissue injury induced by group A streptococci : relation to post-streptococcal sequelae. *J. infect. Dis.*, 1972, 126, 294-340.
- HALBERT S. P. — Pathogenic significance of streptococcal extracellular products. In : CARAVANO R. — *Current research on group A Streptococcus*, 173-187. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1968.
- HÉNOCCQ E., ALOUF J., RAYNAUD M. — Réactions cutanées chez l'homme aux antigènes streptococciques (protéines extra-cellulaires et suspensions microbiennes). *Rev. franç. Allergie*, 1969, 9, 168-170.
- HÉNOCCQ E. — Hypersensibilités cutanées mixtes avec présence d'anticorps précipitants dans le sérum. *Rev. franç. Allergol.*, 1972, 12, 35-41.
- HÉNOCCQ E., ALOUF J. — « Maladie sérique » d'origine streptococcique. Aspects immunologiques. *Nouv. Presse méd.*, 1973, 2, 2478.
- HÉNOCCQ E., ABE Y., ALOUF J. E. — Human allergy to streptococcal antigens. Skin tests and in vitro lymphocyte responsiveness. *9th European Congress of Allergology and Clinical Immunology*, London 1974 (abstract n° 112).
- HERD Z. L. — Experimental cryoglobulinemia. Production and properties of streptococcus induced rabbit cryoglobulins. *Immunology*, 1973, 25, 931-940.
- MACKENZIE G. M., HANGAR Jr F. M. — Allergic reactions to streptococcus antigens. *J. Immunol.*, 1927, 13, 41.
- NAUCIEL C., RAYNAUD M., BIZZINI B. — Purification et propriétés de la toxine érythrogyne du streptocoque. *Ann. Inst. Pasteur*, 1968, 114, 796-811.
- PARISH W. E. — Studies on vasculitis. I. Immunoglobulins, I c, C reactive proteins and bacterial antigens in cutaneous vasculitis lesions. *Clin. Allergy*, 1971 a, 1, 97.
- PARISH W. E. — Studies on vasculitis. III. Decreased formation of antibody to M protein, group A polysaccharide and to some exotoxins in persons with cutaneous vasculitis after streptococcal infection. *Clin. Allergy*, 1971 c, 1, 295.