



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2016

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 septembre 2016, sur un sujet dédié à :

LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU : PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE

pour obtenir

le **Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Monsieur PIERREVELCIN Arnaud

né le 20 octobre 1988

Membres du Jury

Président : Monsieur DUVAL Raphaël, professeur de microbiologie à la faculté de pharmacie de Nancy

Juges : Monsieur JOUZEAU Jean-Yves, professeur de pharmacologie à la faculté de médecine de Nancy
Madame FAYON Flore, pharmacien d'officine à Badonviller (54)
Madame HADET Marie-Aline, pharmacien d'officine à Saulcy sur Meurthe (88)

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAILOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
-----------------	----	---------------------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

Au président de jury

Monsieur le Professeur Raphaël DUVAL

Professeur des Universités, faculté de pharmacie Nancy

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Jean-Yves JOUZEAU

Professeur des Universités, faculté de médecine Nancy

Vous me faites un grand honneur en acceptant d'être membre de ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Madame Marie-Aline HADET

Docteur en Pharmacie

Vous avez toujours été présente pour me guider tout au long des semaines de stage officinal de 3^{ème} et 4^{ème} année de pharmacie. Un grand merci à vous et votre équipe officinale très chaleureuse.

Je suis très honoré de vous compter parmi le jury de cette thèse.

Madame Flore FAYON

Docteur en Pharmacie

Merci de m'avoir soutenu pour la rédaction de cette thèse, du temps passé à écouter tes conseils.

Te remplacer dans ta pharmacie a été un grand honneur et ton équipe officinale est super. Je suis ravi de te compter parmi le jury de thèse.

A ma famille

Parce que c'est avant tout grâce à vous que j'ai pu en arriver jusque là. Merci pour votre amour et votre éducation. Un grand merci à toi maman, pour tous les sacrifices que tu as fait, et d'avoir toujours cru en moi. Merci à ma tante aussi de son soutien, et de sa présence aujourd'hui.

A mes deux sœurs

Même si nous ne nous voyons peu souvent, sachez que vous comptez beaucoup pour moi.

A Marie

Pour m'avoir supporté durant ces deux dernières années. Merci pour tes encouragements, ta patience, ton amour, les sorties moto, les séjours « camping » et tout ce que tu m'apportes au quotidien depuis un peu plus de deux ans. Tu es la meilleure ! Bientôt ce sera ton tour, et je serai là comme toi tu as été là pour moi.

Aux Amis

Aux poneys fantastiques

Un grand merci à mes amies Solène, Charlotte et Clémence, avec qui j'ai passé une scolarité et des moments incroyables. C'est un plaisir et une joie de vous connaître, et malgré la distance qui nous sépare tous, on restera les 4 poneys fantastiques.

A Ben et Adrien

Vous avez décidé de migrer en Normandie, je ne vous ai pas suivi. Mais sachez que vous comptez beaucoup pour moi. Merci pour votre accueil et les soirées passées ensemble. Le jeu « God of the Arena » restera dans la légende.

A Maxime (alias le petit biscuit)

Merci pour ces heures de squash sans fin, et les parties de jeu vidéo âprement disputées.

A Clément et Hélène

Une rencontre tardive (comparée aux autres cités), mais très heureux de vous connaître. Spéciale dédicace à fesse et les minions, et Mamadou.

A Nico

Sans qui je ne serais peut être plus là aujourd'hui. Un grand merci pour ta gentillesse et ton humour décalé.

Merci à tous les autres que je n'ai pas cité mais qui sont aussi présents dans ma vie de tous les jours.

Table des matières

1. Introduction	17
2. Historique	18
3. Streptocoque beta hémolytique groupe A.....	20
3.1. Classification des streptocoques.....	20
3.1.1. Classification de Lancefield	20
3.1.2. Classification par des caractères biochimiques	20
3.1.3. Sérotypage.....	21
3.1.4. Typage moléculaire.....	22
3.1.5. Relation sérotype-pathologie	23
3.2. Structure générale des streptocoques	24
3.2.1. Structure externe du SGA	26
3.3. Virulence.....	27
3.3.1. Constituants de la membrane.....	28
3.3.2. Substances élaborées par <i>Streptococcus pyogenes</i>	29
3.3.3. Modulation du complément	32
3.4. Induction d'auto-anticorps	34
4. Relation bactérie-hôte.....	36
4.1. Porte d'entrée infection (dans le cadre du RAA).....	36
4.2. Temps de latence	37
4.3. Clinique du RAA.....	37
4.3.1. Infection par le SGA – Symptômes précoces	37
4.3.2. Atteintes caractéristiques	39
4.3.3. Atteintes associées	48
4.4. Diagnostic.....	51
4.4.1. Critères de Jones	51
4.4.2. Prélèvements de gorge	52
4.4.3. Marqueurs sanguins	53
4.4.4. Electrocardiogramme (ECG).....	57
4.4.5. Imagerie.....	59
4.4.6. Confusions	62
4.5. Cas particulier de la femme enceinte	63
4.6. Possible susceptibilité individuelle	63
4.7. Rechute.....	66
4.8. Epidémiologie	66
4.8.1. Généralités.....	66
4.8.2. Chiffre en France.....	67
4.8.3. Dans le reste du Monde.....	68
5. Traitement du RAA	74
5.1. Traitement de la crise	74
5.1.1. Antibiothérapie.....	75
5.1.2. Traitement anti-inflammatoire.....	81
5.1.3. Traitement de l'insuffisance cardiaque	84
5.1.4. Traitement de la fibrillation auriculaire	85

5.1.5. Traitement de la chorée	85
5.2. Traitement de fond	85
5.3. Traitement de la rechute	86
5.4. Vers une vaccination ?	87
5.4.1. Vaccin dérivé de la protéine M.....	87
5.4.2. Vaccin dérivé de l'antigène du groupe A.....	89
5.4.3. Vaccin dérivé de la C5a peptidase.....	90
5.4.4. D'autres pistes de réflexion.....	90
6. Lien avec la pharmacie d'officine	92
6.1. Rôle du pharmacien.....	92
6.2. Mesures hygiéno-diététiques	92
6.3. Streptatest.....	93
6.4. Aromathérapie	93
6.4.1. Antibactérienne.....	94
6.4.2. Antalgie des articulations.....	94
6.5. Expérience personnelle.....	95
7. Conclusion	96
8. Bibliographie	97
9. Annexes	102

Liste des abréviations

AA	Acide aminé
Ac	Anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
Ag	Antigène
ARA II	Antagonistes aux récepteurs de l'angiotensine II
ARF	« <i>Acute rheumatic fever</i> »
ARN	Acide ribonucléique
ASD	Anticorps anti-streptodornase B
ASLO	Anticorps anti-streptolysine O
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anti-vitamine K
BAV	Bloc atrio-ventriculaire
CaMKII	Calcium-calmoduline dépendant protéine kinase II
CI	Contre-indication
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
CRC	Cardiopathie rhumatismale chronique
CRP	Protéine C réactive
DNase B	Streptodornase B
DP	Dossier pharmaceutique
ECG	Electrocardiogramme
GlcNAc	N-Acetyl-Glucosamine
HPST	Hopital Patient Santé et Territoires
GNA	Glomérulonéphrite aiguë
HLA	« <i>Human Leucocyte Antigen</i> »
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
Ig	Immunoglobulines
IL	interleukine
IM	Intra-musculaire
inj	Injection
InVS	Institut national de Veille Sanitaire
IV	Intra-veineux
J-C	Jésus-Christ
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LED	Lupus érythémateux disséminé
LT	Lymphocyte T
LTA	Acide lipo-teichoïque
MAC	Complexe d'attaque membranaire
MLST	« <i>Multilocus Sequence Typing</i> »
NET	« <i>Neutrophil Extracellular Trap</i> »
ORL	Oto-Rhino-Laryngologique
PAR	Polyarthrite rhumatoïde
PCR	« <i>Polymerase Chain Reaction</i> »
PFP	Protéine fixant la pénicilline

RAA	Rhumatisme articulaire aigu
SCPA	Streptococcal C5a peptidase A
SDSE	<i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i>
Sfb	« <i>Streptococcal fibronectin binding protein</i> »
SGA	Staphylocoque hémolytique du groupe A
SLO	Streptolysine du groupe O
SOF	Facteur d'opacité sérologique
Spe	« <i>Streptococcal pyrogenic exotoxin</i> »
SSA	« <i>Streptococcal Super Antigen</i> »
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité
TDR	Test de diagnostic rapide
TNF	« <i>Tumor Necrosis Factor</i> »
TOC	Troubles obsessionnels compulsifs
VCAM	« <i>Vascular cell adhesion molecule</i> »
VS	Vitesse de sédimentation
WHO	« <i>World Heart Organization</i> »

Liste des figures

Figure 1 : Photo d'une galerie API (en haut les tests sont positifs, en bas il sont négatifs).....	20
Figure 2 : Schéma d'une protéine M5	23
Figure 3 : Photo de streptocoques en chaîne (coloration au bleu de toluidine)	24
Figure 4 : Schéma d'une bactérie	25
Figure 5 : Photo d'une hémolyse totale de streptocoques	26
Figure 6 : Photo d'une hémolyse partielle de streptocoques	26
Figure 7 : Schéma de la paroi externe d'un SGA	27
Figure 8 : Schéma des moyens de virulence du SGA	28
Figure 9 : Schéma de l'action du super antigène	31
Figure 10 : Schéma des différentes voies d'activation du complément	32
Figure 11 : Schéma résumant les mécanismes d'auto-immunité présumés	35
Figure 12 : Schéma de l'infection de la muqueuse oro-pharyngée par le SGA	38
Figure 13 : Schéma des organes cibles du RAA	40
Figure 14 : Schéma du mécanisme présumé induisant la chorée de Sydenham	42
Figure 15 : Schéma du mécanisme induisant la valvulopathie	44
Figure 16 : Schéma indiquant les étapes de l'inflammation des valves cardiaques	45
Figure 17 : schéma de l'insuffisance mitrale	46
Figure 18 : Photo d'un nodule d'Aschoff.....	48
Figure 19 : Photo des nodules de Meynet (en A : localisation dorsale ; en B : les omoplates ; C : les tempes ; D : le genou ; E : le coude).....	49
Figure 20 : Photo d'un érythème marginé niveau temporal	51
Figure 21 : Schéma de la technique de tritrage des ASLO	54
Figure 22 : Schéma de la technique de titrage des ASD	56
Figure 23 : Schéma d'une onde d'un ECG normale	58
Figure 24 : Schéma d'un bloc atrio-ventriculaire	59
Figure 25 : Photo d'un échocoeur trans-thoracique (ETT) normal (VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; OG : oreillette gauche ; Ao : aorte)	60
Figure 26 : Photo d'un ETT pathologique (VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; OG : oreillette gauche ; Ao : aorte).....	60
Figure 27 : Radiographie de face : le coeur a une taille normale.....	61
Figure 28 : Radiographie du thorax : le patient présente une cardiomégalie.....	61
Figure 29 : Schéma du chromosome 6 et de sa région de codage du système HLA	63
Figure 30 : Carte montrant l'incidence du RAA de 1970 à 1990	69
Figure 31 : Carte montrant l'incidence du RAA de 1991 à maintenant	70
Figure 32 : Carte montrant la prévalence des cardiopathies rhumatismales de 1970 à 1990	71
Figure 33 : Carte montrant la prévalence des cardiopathies rhumatismales de 1991 à maintenant	72
Figure 34 : Schéma d'une pénicilline	75
Figure 35 : Schéma du groupement R (phénoxyméthyle) pour l'ORACILLINE	75
Figure 36 : Schéma du groupement R (benzyle) pour l'EXTENCILLINE.....	76
Figure 37 : Schéma d'une molécule d'érythromycine	78
Figure 38 : Organisme décisionnel du traitement antalgique du RAA	81
Figure 39 : Schéma d'une molécule d'acide acétyl-salicylique	82
Figure 40 : Schéma d'une molécule de PREDNISONE.....	83
Figure 41 : Schéma des parties répétées de la protéine M	88

Figure 42 : Photo d'un streptatest.....93

Liste des tableaux

Tableau I : Tableau présentant les caractéristiques des différents biotypes du SGA	21
Tableau II : Tableau de correspondance entre maladie et sérotypes de SGA	24
Tableau III : tableau des critères de Jones	52
Tableau IV : Gènes HLA associés avec le RAA (RHD = Rheumatic Heart Disease, ou cardiopathie rhumatismale ; RF = Rheumatic Fever ou RAA sans symptôme cardiaque).....	65
Tableau V : Tableau résumant les effets de l'environnement et du système de santé sur la prise en charge du RAA.....	67
Tableau VI : Incidence des infections au RAA classées par années.....	68
Tableau VII : Pourcentage des atteintes du RAA en fonction de la localisation des patients	73
Tableau VIII : Traitement antibiotique de la crise de RAA (IM : intra-musculaire).....	74
Tableau IX : Interactions médicamenteuses avec les macrolides	79
Tableau X : Effets secondaires des gluco-corticoïdes	84
Tableau XI : Durée du traitement prophylactique en fonction de l'atteinte du RAA.....	85
Tableau XII : Posologie du traitement prophylactique secondaire du RAA.....	86
Tableau XIII : Principaux axes de réflexion des vaccins contre le RAA	90

Liste des annexes

Annexe 1 : Notice de la galerie API pour le streptocoque.....	102
Annexe 2 : Déroulement du streptotest.....	106

1. Introduction

Le rhumatisme articulaire aigu (RAA), ou maladie de Bouillaud, est une complication inflammatoire et retardée d'une infection de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) par le streptocoque β -hémolytique de groupe A. Elle touche principalement les enfants de 5 à 14 ans. C'est une pathologie qui n'existe quasiment plus en Europe, mais elle persiste dans des pays où le niveau économico-social est bas, et où l'accès aux soins est limité. Elle est potentiellement létale. La polyarthrite et le dysfonctionnement cardiaque sont les principaux symptômes. Cette maladie est connue des médecins depuis l'Antiquité, mais ce n'est que depuis quelques années, avec le typage moléculaire, que l'on commence à mieux cerner la pathologie.

Mon intérêt pour le RAA débute à l'officine dans laquelle je faisais mon stage, dans les Vosges. Une première patiente se présente au comptoir avec une ordonnance comprenant de l'ORACILLINE® et de la PREDNISONE®. L'ORACILLINE® est un antibiotique qui a pour indications entre autres le traitement des angines à streptocoque du groupe A la « prophylaxie des rechutes de RAA ». Puis un second patient me présente une ordonnance comprenant de l'EXTENCILLINE®, une injection par mois pendant 6 mois. Cet antibiotique, ayant pour indication la « prophylaxie des rechutes du RAA », n'étant plus disponible en officine, il a fallu l'envoyer à l'hôpital pour une rétrocession de la spécialité remplaçante, la SIGMACILLINA®. Ces deux patients sont à la base de mes recherches sur le rhumatisme articulaire aigu, ainsi que leurs prescriptions d'antibiotiques « inhabituels » en officine.

Ce travail a pour but de mieux comprendre la pathologie, son origine, ses conséquences, et son traitement, afin de permettre une meilleure prise en charge à l'officine. Le mécanisme d'infection n'étant pas clairement élucidé, nous donnerons les principales hypothèses.

Pour cela, après un rappel historique sur la pathologie, nous effectuerons une description du streptocoque β -hémolytique de groupe A (SGA), sa structure. Nous aborderons sa virulence chez l'Homme, ses moyens d'échapper au système immunitaire, ainsi que son implication particulière dans le RAA. Nous poursuivrons par les effets de cette bactérie sur l'hôte, la clinique qui en découle, les méthodes diagnostiques de la maladie. Nous apporterons quelques informations sur la possible susceptibilité individuelle menant à cette pathologie. Dans ce chapitre, nous traiterons de la rechute possible du RAA, ainsi qu'une touche d'épidémiologie. Puis, nous décrirons les différents traitements de la pathologie et nous aborderons la question de la vaccination contre *Streptococcus pyogenes*. Nous terminerons sur le rôle du pharmacien, les différents conseils qu'il peut apporter par rapport aux traitements.

On a par habitude de dire que le rhumatisme articulaire est causé par un streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA), mais ce n'est pas le seul agent infectant : il a été prouvé que *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* (SDSE) pouvait aussi le provoquer. (Nitsche-Schmitz et Sharma 2014) Ce SDSE porte, tout comme le SGA, une protéine M, qui a un rôle majeur dans la pathogénicité dans le RAA. Toutefois, ce travail ne prendra en compte que le SGA.

2. Historique

Nous entrons en matière par un historique de cette maladie. Au cours du temps, les médecins ont éprouvé des difficultés à s'accorder sur le RAA.

HIPPOCRATE, dans les années 400 avant J-C, fit la première description de la pathologie dans son « Traité des Affections » en opposant le rhumatisme articulaire aigu à la goutte. A l'époque, le RAA était appelé « arthritisme ». Sa sémiologie était plutôt exacte : fièvre, douleur aiguë des articulations du corps, maladie touchant les jeunes.

GALIEN, au II siècle après J-C, confond l'arthritisme avec la goutte (appelée « podagre » auparavant).

Au XVIème siècle, Jérôme CARDAN sépare les 2 maladies. Pour l'arthritisme, la douleur articulaire est migrante, ce qui n'est pas le cas dans la podagre. L'arthritisme survient après un épisode fébrile, contrairement à la podagre. Il décrit dans l'arthritisme un « sang corrompu qui flue par les jointures, et cette sorte de pus donne naissance à arthritisme ». C'est le début de la théorie infectieuse.

BAILLOU au XVIème siècle va dans son sens. Mais il n'aime pas le terme rhumatisme, car pour lui ce dernier désigne un « corps entier douloureux ; douleur intense au niveau des articulations, on ne consulte pas le pouls, la fièvre est nulle ou minime ».

Au XIXème siècle, les avis divergent :

- CHOMEL, en 1813, avec son « Essai sur les rhumatismes », indique que le rhumatisme n'est présent qu'au niveau des articulations, et n'a pas de rapports avec les viscères.
- REQUIN, en 1837, affirme que l'endocardite est rare dans le RAA ; la survenue d'endocardite est une exception.
- BOUILLAUD, en 1835, dans son « Traité clinique des maladies du cœur », va dans la direction inverse de Requin, en affirmant le rapport de la péricardite et de l'endocardite avec le RAA. Il individualise la pathologie.
- BOUCHARD, en 1881, porte la notion de pseudo-rhumatisme infectieux (Grenet 1949).

Jean-Baptiste BOUILLAUD, médecin français né en 1796 et décédé en 1881, étudie les troubles cardiaques associés au RAA (Bouillaud 1840), et donne les premières explications de l'origine du son produit par les battements cardiaques. Ses autres travaux portent sur les propriétés pharmacologiques de la digitale, et sur des découvertes neurologiques :

- prémices de l'aire de Broca : le centre du langage au pied de la troisième circonvolution frontale de l'hémisphère gauche
- principe de la double dissociation : « si le langage est bien localisé dans les lobes frontaux du cerveau, alors deux conclusions peuvent être tirées, d'une part en cas d'atteinte des lobes frontaux, le langage doit être affecté ; d'autre part, si les lésions touchent d'autres zones du cerveau, alors le langage doit être épargné ».(« Jean-Baptiste BOUILLAUD, 1796 - 1881 » 2014)

En 1876, STRICKER commençait à soigner les patients avec de l'acide salicylique (utilisé pour l'action anti-rhumatismale). La dose journalière était de 15 à 20 grammes par jour, réparties en prise de 0,5g plusieurs fois par jour.

Plus tard, les médecins utilisaient davantage le salicylate de soude, jugé moins irritant.

Au XXème siècle, les médecins et scientifiques vont dans le sens de Bouillaud :

- ASCHOFF en 1904 découvre une lésion granulomateuse du myocarde, spécifique à la pathologie
- SCHLESINGER identifie l'agent pathogène du RAA : le streptocoque hémolytique.
- KLINGE a réussi à reproduire les lésions observées dans le RAA, en injectant des protéines au myocarde de souris : ce sont les prémices des principes allergiques du RAA (Grenet 1949).

3. Streptocoque beta hémolytique groupe A

3.1. Classification des streptocoques

3.1.1. Classification de Lancefield

La première classification a été établie au début des années 1990 par Rebecca Lancefield, une biologiste américaine. Ses recherches lui ont permis de montrer que chaque classe de streptocoques possédait des antigènes spécifiques sur la paroi externe de la capsule. Elle a pu déterminer 20 marqueurs antigéniques liés au polysaccharide C pariétal, excepté pour les marqueurs des streptocoques D et N, dont les antigènes spécifiques sont des acides teichoïques.

Le polysaccharide C a pour composition une chaîne polymère de rhamnose liée à de la N-acétylglucosamine. Chaque groupe est nommé par une lettre (de A à H, et de K à V). Les groupes A, B, C et G constituent les espèces les plus pathogènes.

La technique la plus courante pour ce groupage antigénique utilise une technique d'agglutination des particules de latex, préalablement sensibilisées avec des anticorps spécifiques anti-groupe X. Il faut une extraction au préalable du polysaccharide C de la bactérie par une enzyme : la pronase. Dans le cadre de notre exposé, l'identification du SGA ne pose pas de problème : ses antigènes de surface sont facilement identifiables.

On utilise aujourd'hui une classification moléculaire basée sur le gène codant la protéine M, qui permet un élargissement et une plus grande précision de cette précédente classification. (ceci sera évoqué dans la partie suivante).

3.1.2. Classification par des caractères biochimiques

Dans le but d'apporter des précisions pour la classification des streptocoques, le Docteur Anne Bouvet a mis en place une classification à partir des caractères biochimiques et métaboliques des bactéries. Elle a mis en évidence 10 associations de caractéristiques biochimiques, appelées « biotypes ». C'est une alternative aux méthodes de typage habituelles. Son intérêt réside dans sa rapidité d'exécution : moins de 24H. Ces caractères sont évalués par le biais d'une batterie de tests, sous la forme d'une galerie d'identification rapide, après ensemencement de la bactérie. (cf figure 1) (Bouvet 2016)

Exemple de la galerie Api 20 strep :



Figure 1 : Photo d'une galerie API (en haut les tests sont positifs, en bas il sont négatifs)

(voir en annexe 1 le mode d'utilisation et la lecture des résultats de la galerie API)

L'ensemble des biotypes apparaît dans ce tableau I:

Tableau I : Tableau présentant les caractéristiques des différents biotypes du SGA

Caractéristiques	Résultats par type									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Acidification de :										
Mannitol	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Cyclodextrine	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Glycogène	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+
Pullulane	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Methyl-β-D-glucopyranoside	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-
Production de β-glucuronidase	-	+	-	-	+	-	+	-	+	+

Les « + » symbolisent une action positive, et les « - » une action négative.

Il existe un lien entre biotype et sérotype. Chaque sérotype aurait son biotype, alors qu'un biotype correspondrait à plusieurs sérotypes.

3.1.3. Sérotypage

Dans une même classe de streptocoques, ces derniers peuvent être encore différenciés : pour cela, on utilise les protéines de surface M et T de la bactérie.

3.1.3.1. Protéine M

En règle générale, une souche de SGA n'exprime qu'un seul type de protéine M. Cependant, des exceptions existent : dans de rares cas, le streptocoque peut exprimer quelques protéines M différentes. Par conséquent, le typage demeure difficile pour cerner tous les streptocoques.

Le typage de cette protéine M s'effectue par réaction antigène-anticorps, entre les micro-organismes, et des antisérums spécifiques de type M. Il existe uniquement 6 centres de référence internationaux du streptocoque qui réalisent la fabrication de ces antisérums.

Les sérotypes seront notés par la lettre M, puis avec un nombre correspondant à la classe (ex : M1, M12, M21, ...). Le sérotype M1 est le plus retrouvé dans les pathologies issues du SGA.

La protéine M est un bon marqueur, et son choix se justifie par le fait que c'est un facteur de virulence très important de la bactérie (nous le verrons plus tard). Cette protéine M entraîne aussi la production d'anticorps (Zaouali, Drissa, et Boussaada 2004).

3.1.3.2. Protéine T

La protéine T est utilisée comme marqueur phénotypique. Son nom est issu de sa résistance à la digestion enzymatique par la trypsine et la pepsine. Ce qui n'est pas le cas de la protéine M. Chaque souche de SGA peut posséder plusieurs antigènes T, et chaque protéine T peut se retrouver chez plusieurs types M différents. Par conséquent, c'est une méthode moins spécifique que le typage M. Cependant, il existe un lien entre les protéines T et M, comme a pu montré l'étude de Johnson (Johnson 2006).

Le typage s'effectue aussi par réaction antigène-anticorps, en compagnie d'antisérums de type T, qui sont plus faciles d'obtention que les anti-M.

3.1.3.3. SOF (Facteur d'Opacité Sérologique)

C'est une enzyme qui est exprimée par la moitié des souches de SGA. Sa production est en lien étroit avec le type M des souches. Certains types sont positifs pour le SOF alors que d'autres sont négatifs.

3.1.4. Typage moléculaire

La protéine M est codée par la région variable 5' du gène *emm* de la bactérie. (P. Bidet et al. 2010) Les scientifiques ont dénombré pas moins de 150 génotypes différents du gène *emm*. Cette protéine possède une région N-term hypervariable, exposée à la surface cellulaire, et une région C-term quasi-identique à chaque espèce de streptocoque, enchassée dans la membrane cytoplasmique (*cf* figure 2). Elle se présente sous la forme d'une structure fibrillaire α -hélicoïdale (Martin et al. 2015).

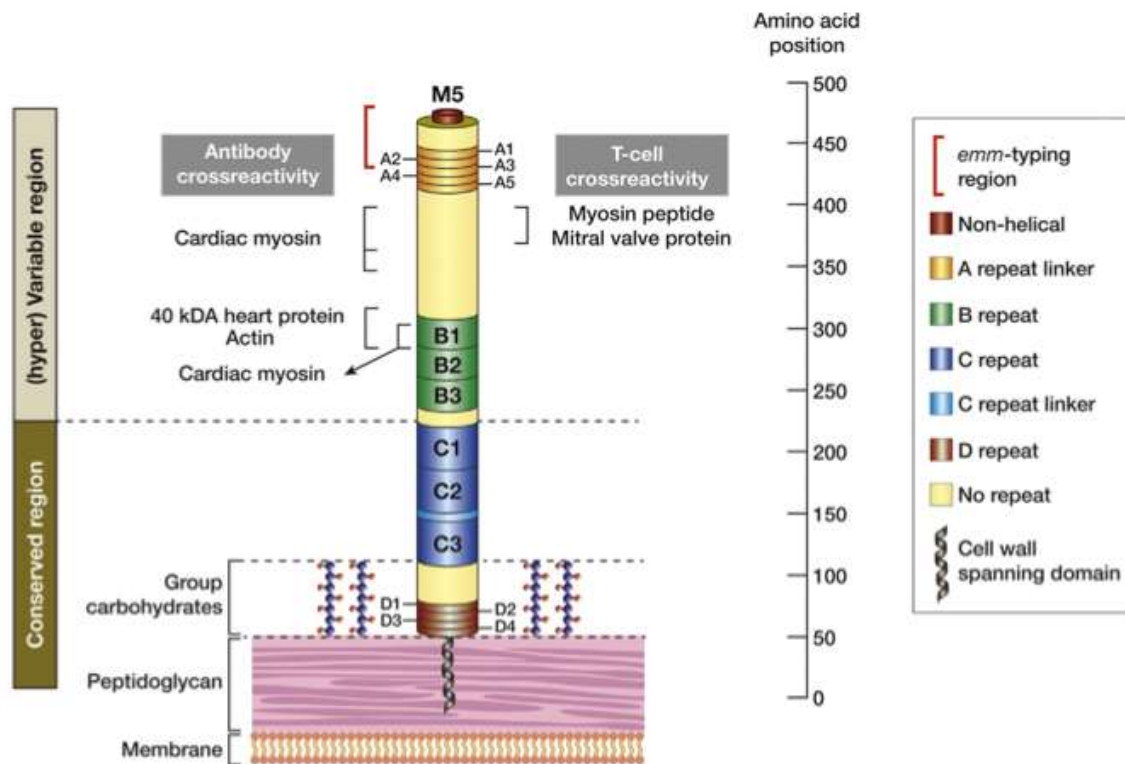


Figure 2 : Schéma d'une protéine M5

Cette méthode est une alternative au sérotypage de la protéine M, et c'est la technique de référence pour le typage des souches de SGA. Pour cela, on pratique un séquençage de la région hypervariable du gène *emm* (codant la protéine M), après amplification par « *polymerase chain reaction* » (PCR). Cette analyse a permis de classer des souches pour lesquelles il n'existait pas d'antisérum M. On dénote plus de 160 types *emm* différents à ce jour.

La validation de ce typage s'effectue par comparaison de la séquence obtenue à une séquence dite de référence, et on doit obtenir une homologie d'au moins 95% pour que le gène *emm* soit classé dans un certain type *emm*.

Il existe d'autres systèmes de typage qui ne seront pas détaillés dans cet exposé, comme le typage du gène SIC, l'électrophorèse en champ pulsé, ou encore le « *Multilocus sequence typing* » (MLST).

3.1.5. Relation sérotype-pathologie

Les chercheurs ont développé un schéma de correspondance entre les sérotypes des SGA et les pathologies occasionnées. Pour cela, ils ont isolé environ 17 000 souches de streptocoques du groupe A dans les années 80, en Angleterre, puis ils les ont sérotypés grâce aux protéines M et T, durant 10 années.

Parmi les majoritaires, nous avons les sérotypes M1 et M3, qui donnent lieu à des infections invasives. Ils sont plus fréquents au niveau de la gorge, de la peau, et occasionnellement dans le sang (Olivier 2000). Les sérotypes M4, M12, M22, M28 et M49 sont aussi retrouvés en quantité importante dans ces localisations, avec une particularité pour les souches M4 et M28 : une localisation vaginale.

Tableau II : Tableau de correspondance entre maladie et sérotypes de SGA

Maladie, infection ou localisation	Sérotype(s) incriminé(s)
Méningite	M1
Angine	M1, M3, M5
Nez	M11, M49, M81
Sécrétions auriculaires	M1
Fièvre scarlatine	M3, M4
Glomérulonéphrite aigue	M1, M4, M12, M49
RAA	M1, M3, M5, M18
Fièvre puerpérale	M28
Infections cutanées	M49

(Colman et al. 1993) (Esposito et al. 2015)

Le tableau II recense les lieux d'atteinte en fonction des souches les plus souvent représentées. Il n'est pas limitatif : cela veut dire qu'une souche qui est dans ce tableau peut « provoquer » une autre pathologie que celle qui lui est associée, et inversement un sérotype peut avoir une atteinte autre que la sienne.

Il y a une particularité avec les sérotypes M4 et M12 : les chercheurs ont découvert que ces souches manifestaient une résistance aux macrolides.

3.2. Structure générale des streptocoques

Les streptocoques se présentent sous la forme de cocci à GRAM positif, de tailles et de formes irrégulières, regroupées en chaînettes plus ou moins longues (« FMPMC-PS - Bactériologie - Niveau DCEM1 » 2003). C'est une bactérie immobile, asporulée et capsulée. La figure 3 vous en montre un exemple.

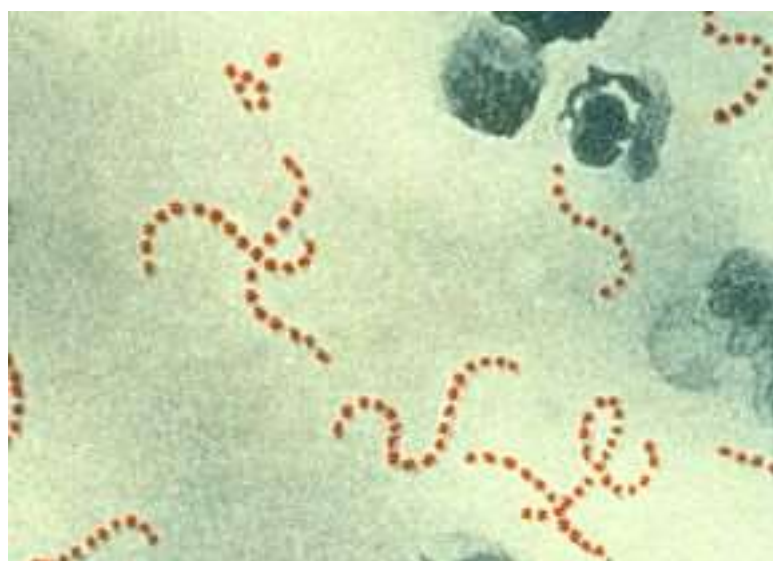


Figure 3 : Photo de streptocoques en chaîne (coloration au bleu de toluidine)

(« Streptococcus pyogenes » 2016)

Sa structure interne est commune à celle des bactéries à Gram positif. Elle possède :

- une paroi
- une membrane plasmique
- un cytoplasme
- des ribosomes
- un acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien
- une capsule (pour les streptocoques)

La figure 4 vous schématise cette structure interne.

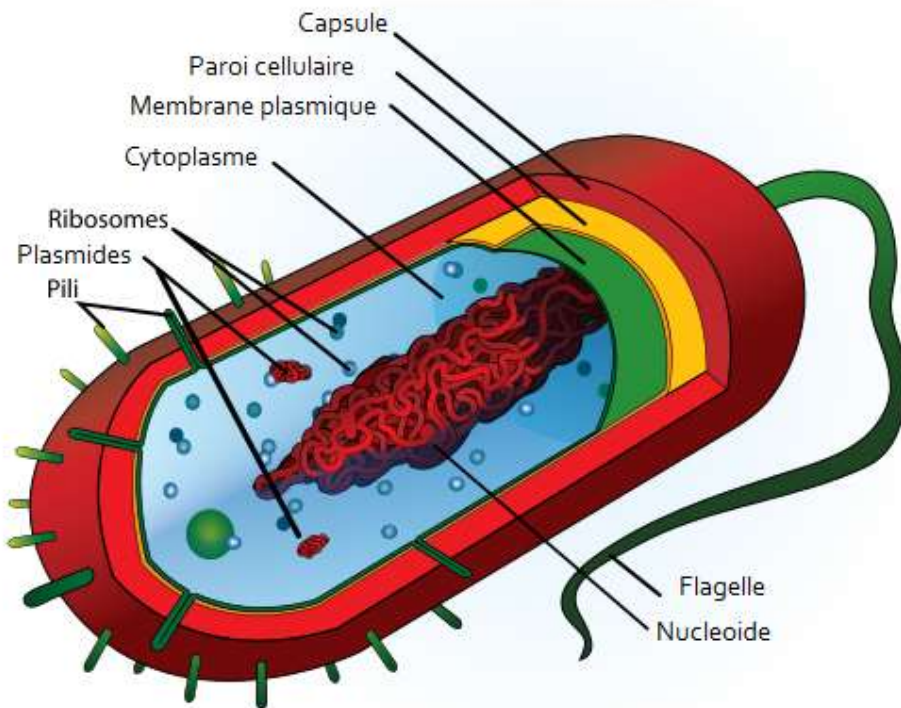


Figure 4 : Schéma d'une bactérie

(« Schéma d'une bactérie | ScienceJunior.fr » 2016)

Cette bactérie n'a pas besoin d'oxygène pour se développer : son métabolisme est anaérobie. Mais ils sont aéro-anaérobiques. Elle n'a pas d'enzyme respiratoire (pas de catalase, ni d'oxydase). Elle ne réduit pas les nitrates. De plus, elle est résistante naturellement aux aminosides.

Elle ne pousse pas bien sur un milieu de culture ordinaire (gélose simple). Il faut ajouter du sérum ou du sang frais au milieu, pour une culture plus rapide et spécifique. Généralement, on utilise une gélose au sang type Columbia. En milieu liquide, la culture prend l'aspect de « mie de pain ». La température de croissance optimale se situe entre 35 et 37°C. Le pH doit être proche de 7,2.

La culture par une gélose au sang permet de différencier 2 types de streptocoques :

- l'hémolyse totale ou β -hémolyse, indique la présence de streptocoque du groupe A, C ou G



On peut voir que la bactérie a totalement détruit la gélose au sang sur laquelle elle est mise en culture.

Figure 5 : Photo d'une hémolyse totale de streptocoques

- l'hémolyse partielle ou α -hémolyse, révèle la présence d'autres streptocoques.



Ici, l'hémolyse est partielle, on ne retrouve pas une digestion complète de la gélose au sang.

Figure 6 : Photo d'une hémolyse partielle de streptocoques

Certains streptocoques, dépourvus de polysaccharides en surface, ne sont pas groupables.

Il est nécessaire de décrire la structure externe du SGA pour comprendre une partie de la physiopathologie provoquée par cette bactérie, ainsi que sa classification.

3.2.1. Structure externe du SGA

La figure 7 schématise cette structure externe du SGA. Elle possède des éléments communs aux bactéries à Gram positif comme la membrane cytoplasmique, une paroi de peptidoglycane, et des acides lipoteichoïques.

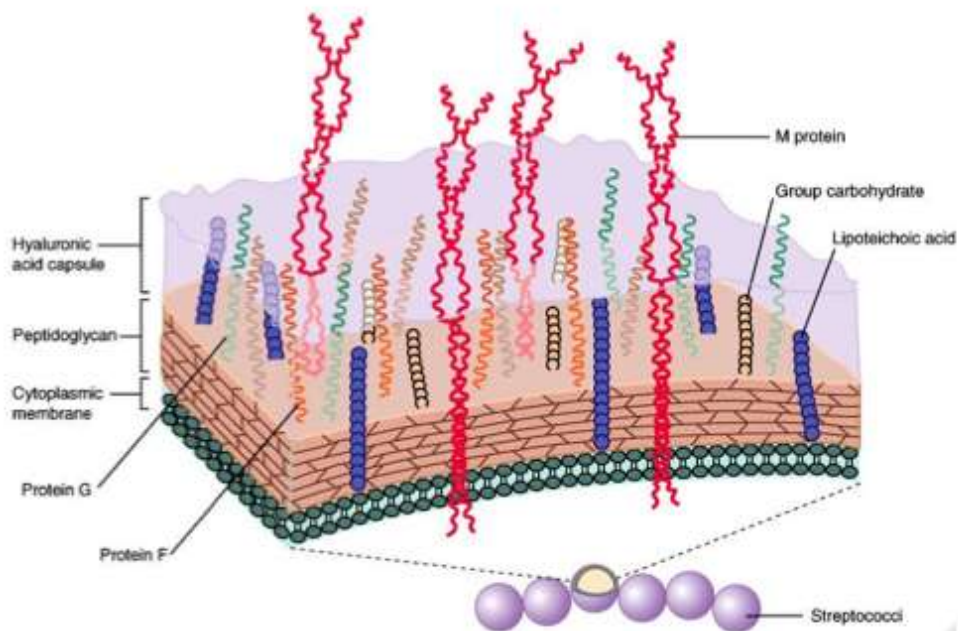


Figure 7 : Schéma de la paroi externe d'un SGA

(Billon 2014)

Cette structure externe du SGA possède des éléments externes qui lui sont propres :

- la capsule qui recouvre la paroi, composée d'acide hyaluronique
- la protéine M qui a plusieurs rôles dans la pathogénicité de la bactérie
- le polysaccharide C (groupe carbohydrique) qui est utile à la classification des SGA
- la protéine F qui permet l'adhésion bactérienne sur des muqueuses
- la protéine T sous forme de pili, qui sert de marqueur, et permet l'adhésion de la bactérie sur des muqueuses (Decoster 2016)

Nous expliquerons plus en détails, dans les chapitres suivants, la fonction et les conséquences de la plupart de ces constituants membranaires.

Après avoir décrit la structure externe de la bactérie, qui est nécessaire à sa classification, nous allons étudier les constituants et les éléments que produit le SGA, qui le rendent si néfaste.

3.3. Virulence

Le *Streptococcus pyogenes* possède une grande capacité à parasiter les muqueuses humaines. Pour cela, il utilise une partie de ses constituants de sa structure externe, ainsi que des substances produites par la bactérie. La virulence se manifeste par le fait que la bactérie puisse envahir les tissus humains, tout en échappant au système immunitaire de l'organisme. Ses facteurs de virulence sont particulièrement étudiés, car ils diffèrent selon la classe des streptocoques, et qu'ils permettent de comprendre la physiopathologie humaine lors d'une infection par celle-ci. Cependant, tous les facteurs de virulence ne sont pas élucidés. Nous décrirons les principaux, que nous allons séparer en 2 groupes : les facteurs de virulence qui appartiennent à la membrane externe de la bactérie, et ceux qui sont produits par la bactérie (voir figure 8) (Ph. Bidet et Bonacorsi 2014).

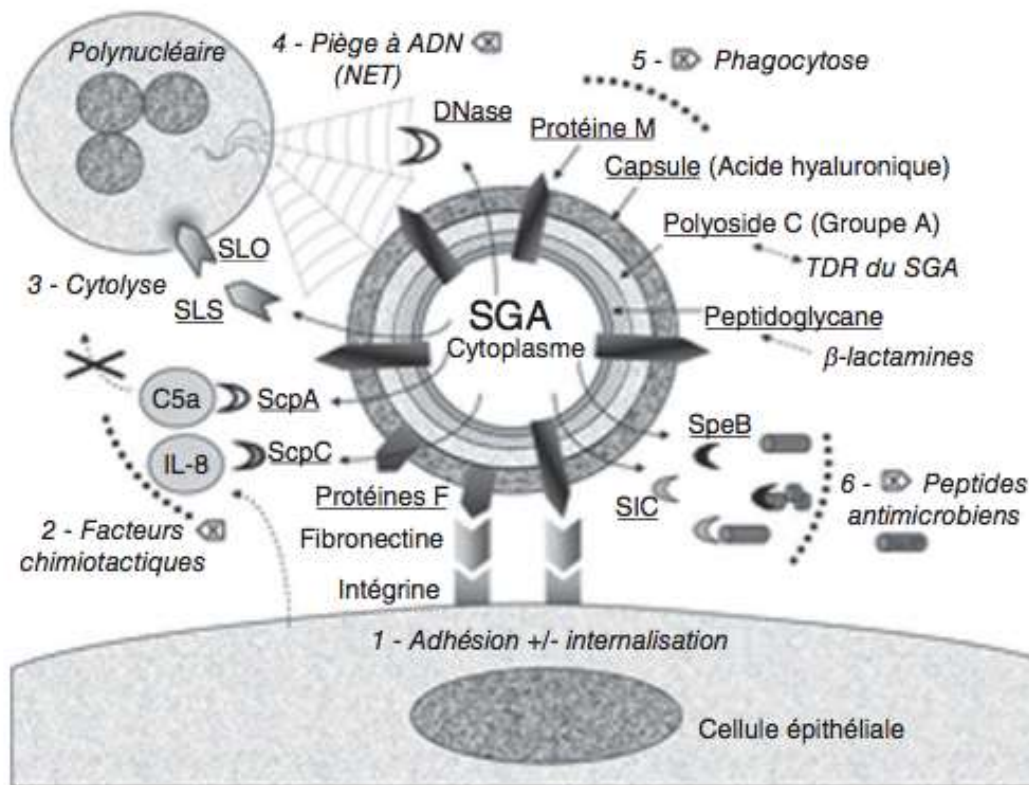


Figure 8 : Schéma des moyens de virulence du SGA

3.3.1. Constituants de la membrane

3.3.1.1. Capsule

C'est l'élément le plus externe de la bactérie. Elle est constituée de plusieurs couches polysaccharidiques d'acide hyaluronique. Les différentes souches de *Streptococcus pyogenes* ont un degré d'encapsulation variable. Cette encapsulation varie aussi en fonction du cycle de croissance de la bactérie : en phase de croissance bactérienne, la production capsule est maximale ; en phase stationnaire, la capsule se révèle être en moindre quantité. La bactérie gère elle-même la production / destruction de cette capsule (voir partie sur hyaluronidase).

La capsule se manifeste de 2 façons : elle offre une protection contre les mécanismes de défenses de l'hôte, et une propriété d'adhérence aux muqueuses.

a) Protection contre les mécanismes de défenses de l'hôte

La capsule forme une couche visqueuse autour de la bactérie, ce qui la rend impropre à la fixation aux molécules de défenses de l'organisme, telles que les macrophages, et donc inhibe le phénomène de phagocytose. Ainsi, il a été démontré que la virulence était multipliée d'un facteur 100, quand la bactérie était encapsulée (chez un modèle murin). Cette propriété est utile à la bactérie quand elle circule dans l'organisme.

b) Adhérence

La capsule possède une autre capacité : celle de se fixer aux muqueuses. Elle utilise les acides lipoteicho iques (LTA), enchassés dans cette dernière. Les LTA sont des polymères de 25 SU de gly crophosphate avec un lipide (palmitate). Ils interagissent avec la fibronectine contenue dans les muqueuses oro-pharyngées, en s'y fixant, et ainsi coloniser cet oro-pharynx. Sans cette capsule, l'adhésion n'est pas impossible, mais s'effectue avec beaucoup de difficultés.

3.3.1.2. Protéine M

La protéine M a la capacité de se lier au fibrinogène, à la fibrine, et aux autres produits de dégradation. Ainsi, il s'entoure de molécules du soi : ils forment un revêtement autour de la protéine M de la bactérie (Ph. Bidet et Bonacorsi 2014). Cela empêche la reconnaissance de la bactérie par le système immunitaire de l'hôte. De ce fait, cela rend plus difficile la phagocytose de la bactérie, ainsi que l'opsonisation de la bactérie : les sites antigéniques contenus par la protéine M sont « cachés » par ce revêtement. C'est la partie N-term qui se lie aux anticorps opsonisants. Ceci constitue un mécanisme de défense contre le système immunitaire.

3.3.1.3. Protéines fixant le fibrinogène

La fibronectine est une glycoprotéine présente dans la matrice extracellulaire du tissu hôte. Les protéines F (en surface de bactérie) se lient à cette fibronectine en formant un pont avec l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$. Cette liaison entraîne un réarrangement du cytosquelette du tissu hôte, permettant l'entrée de la bactérie dans la cellule.

On dénombre 11 protéines fixant cette fibronectine, de distribution dépendante du type M. Ces variations de distributions de ces protéines, pourraient expliquer en partie la virulence variée des différentes souches, et les symptômes associés.

3.3.2. Substances élaborées par *Streptococcus pyogenes*

3.3.2.1. Streptolysine A et O

Le SGA produit 2 types de hémolysines différentes :

- la streptolysine O (ou SLO)

Sa dénomination provient de sa labilité en présence d'oxygène : elle est inhibée par l'oxygène. C'est une enzyme de la famille des cytolysines, formant des pores dans les membranes contenant du cholestérol. Cette enzyme, en plus de détruire les hématies, cause la destruction d'autres types et organites cellulaires, comme les polynucléaires, les plaquettes. Certains streptocoques possèdent cette enzyme en surface, d'autres non. Pour ces dernières, les phagocytes les détruisent, et il se produit une libération de ces enzymes, qui lysent à leur tour les phagocytes. De plus, cette enzyme est antigénique. C'est cette propriété qui est utilisée pour détecter une infection tardive au streptocoque.

- la streptolysine S

Elle est produite par la bactérie en présence de sérum, d'albumine, ou d'acides ribonucléiques. Elle possède des capacités de destruction semblables au SLO. Cependant, cette enzyme n'est pas antigénique et n'est pas inhibée par l'oxygène (Bouvet 2008).

Le SGA ne produit pas obligatoirement ces 2 enzymes, il peut en produire qu'une des deux, voire aucune des 2.

3.3.2.2. Streptodornase

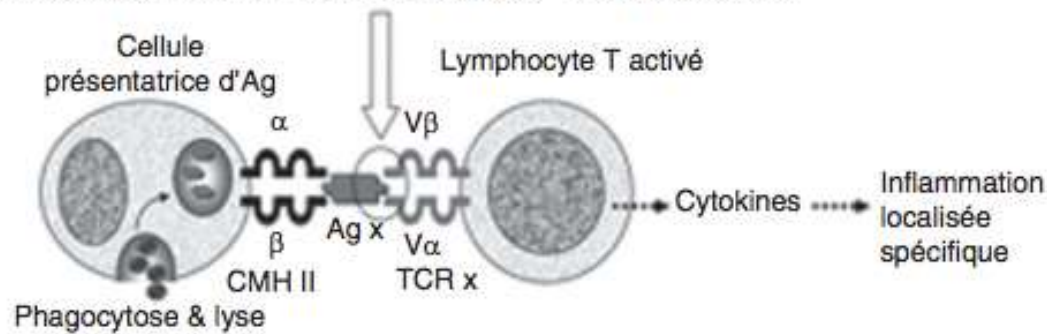
C'est une DNase sécrétée dans le milieu extra-cellulaire par la bactérie. Son rôle est de dégrader l'ADN présent dans les *neutrophil extracellular trap* (NET), fabriqués par les polynucléaires neutrophiles. Ces NET sont des filaments de chromatine associés à des granulations et des protéines issus des polynucléaires activés. Ces NET forment des filets, qui piègent les micro-organismes, et qui les détruisent par leur forte concentration en facteurs antimicrobiens et protéases (Zawrotniak et Rapala-Kozik 2013).

3.3.2.3. Toxines érythrogènes A,C, SSA

Les exotoxines pyrogènes streptococciques (Spe) constituent une famille de super-antigènes. Douze exotoxines sont répertoriées (P. Bidet et al. 2010), dont les plus connues sont Spe A, Spe C (elles sont associées à la scarlatine), SSA (streptococcal super antigen), Spe G, Spe H, ...

Ils agissent comme des super antigènes, c'est-à-dire qu'ils peuvent interagir directement avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II, portées par les cellules présentatrices d'antigène (CPA), et quelques régions des lymphocytes T (LT) : les régions V β (Bonacorsi 2016). Cela se traduit par une prolifération massive et non spécifique des LT et à une libération de molécules pro-inflammatoires (IL-1 (interleukine-1), IL-6, TNF α (*tumor necrosis factor*)). C'est le mécanisme qui conduit au choc toxique (fièvre, rash, fuite capillaire puis chute de la pression sanguine) (Ph. Bidet et Bonacorsi 2014).

A-Reconnaissance de l'antigène spécifique → Activation clonale



B-Pontages non spécifiques (superantigène) → Activation polyclonale des lymphocytes T

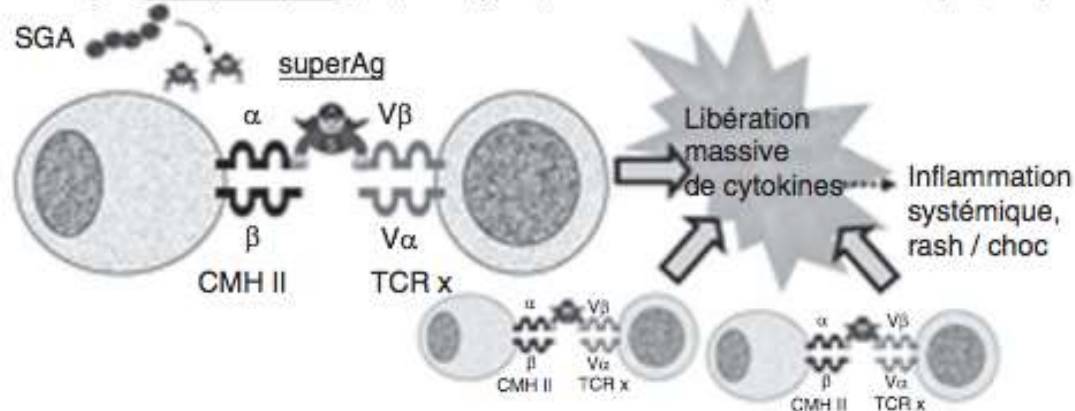


Figure 9 : Schéma de l'action du super antigène

3.3.2.4. Spe B : cystéine protéase

Il ne faut pas la confondre avec une exotoxine. C'est un gène qui code une protéase : une cystine protéase. La plupart des souches de SGA la sécrète. Ses substrats sont les protéines de la matrice extracellulaire (fibronectine, ...), les précurseurs de cytokines, les immunoglobulines. Cette cystine protéase dégrade aussi les molécules bactériennes telles que la protéine M, la streptokinase, et les superantigènes. Son expression n'est pas linéaire : en phase d'invasion tissulaire, elle est maximale.

3.3.2.5. Streptokinase

C'est une protéine qui se lie au plasminogène de l'hôte, pour former des complexes qui catalysent la conversion du plasminogène en plasmine. Ce dernier lyse les caillots de fibrine. Son rôle est la destruction des grosses molécules, et permet une diffusion tissulaire de la bactérie en initiant leur pénétration dans les tissus.

3.3.2.6. Hyaluronidase

C'est une enzyme qui lyse l'acide hyaluronique, présent dans la matrice extra-cellulaire de l'hôte, et aussi autour de la bactérie. Une fois la matrice extra-cellulaire dégradée, le SGA peut se fixer plus facilement sur le tissu de l'hôte : c'est un facteur de propagation (Bouvet 2008).

3.3.3. Modulation du complément

3.3.3.1. Rappels sur le complément

Le complément est la voie principale d'aide à la défense de l'organisme contre les pathogènes extérieurs. Il fait partie de l'immunité innée. Il y a 3 voies d'activation du complément (schématisée en figure 10). On s'intéressera à 2 de ces voies : la voie dite classique et la voie alterne. Ce seront les 2 principales voies affectées par *Streptococcus pyogenes*.

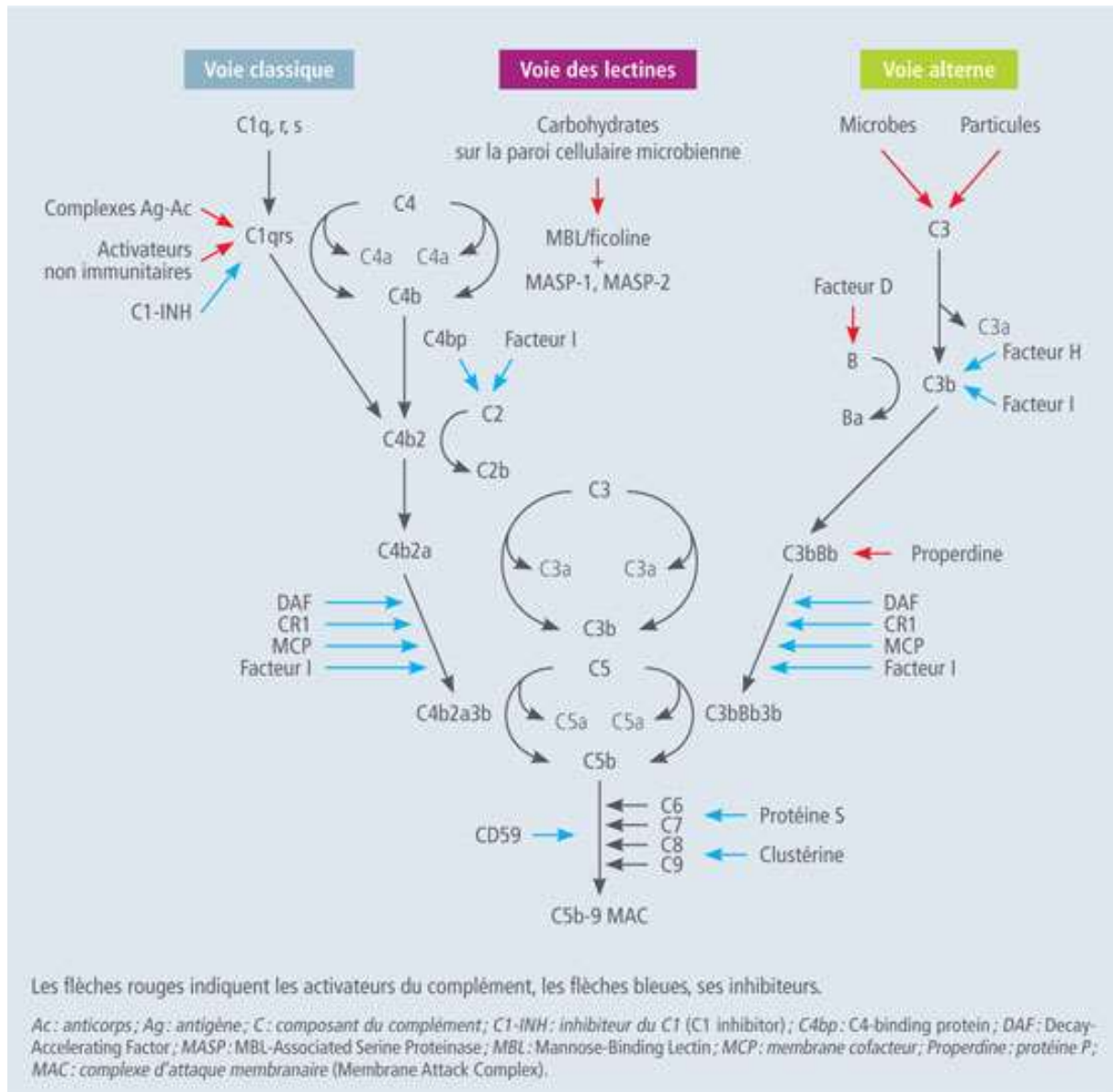


Figure 10 : Schéma des différentes voies d'activation du complément

L'activation de la voie classique s'effectue par la fixation d'un ligand, généralement un complexe antigène (Ag) – anticorps (Ac), à la première protéine du complément C1q. Cette fixation permet l'auto-activation de C1q, et cette dernière active C1s. Le C1s clive le composant C4 en 2 fragments, dont un, le C4b qui se fixe à la surface-cible de l'activation. Ce C1s clive ensuite le composant C2 en 2 fragments : le C2a se fixe au précédent C4b. Il se forme un complexe C4b2a, appelé également C3 convertase.

L'activation de la voie alterne s'effectue par contact avec une bactérie, un virus ou une cellule infectée. Une hydrolyse de C3 s'effectue en C3a et C3b. Le C3b se fixe au facteur B, qui va être clivé en 2 fragments Ba et Bb. Le fragment Ba est relargué, et le Bb se fixe à C3b. Le complexe C3bBb est aussi une C3 convertase.

Ces C3 convertases vont cliver la protéine C3 en C3a, qui appartient aux anaphylatoxines, et qui est libérée, et en C3b. Ce C3b a plusieurs fonctions :

- il peut se fixer à du facteur B et former une nouvelle C3 convertase : il forme une boucle d'amplification. Il participe à l'opsonisation, c'est-à-dire le recouvrement d'une molécule par du C3b.
- il peut se fixer à la C3 convertase pour former la C5 convertase. Ce dernier clive le C5 en C5a, qui est une anaphylatoxine, libérée dans le milieu fluide, et en C5b. Ce dernier fragment se lie aux C6, C7, C8 et C9 pour former le complexe d'attaque membranaire (MAC).

Ce complexe perce la paroi de l'agent étranger, donc participe à la lyse de la cellule-cible par un phénomène osmotique.

3.3.3.2. Mécanismes de détournement du complément

Streptococcus pyogenes exprime ou sécrète quelques substances, qui empêchent l'activation du complément, ce qui donne lieu à un échappement à la bactérie par rapport au système de défense :

- La protéine SIC

La protéine SIC ou « *streptococcal inhibitor of complement* », se lie et inhibe le C5b : il empêche la formation du complexe d'attaque membranaire (Martin et al. 2015).

- La C5a peptidase

La C5a peptidase est une enzyme produite par le SGA qui clive 6 acides aminés de l'extrémité C-terminale du C5a, qui est le principal facteur chimiotactique du complément. Le C5a devient inactif. Il n'y a pas de recrutement de polynucléaires sur le site d'infection.

- Le facteur H

Ce facteur détruit la C3 convertase humaine, donc pas de formation de C3b. Ceci empêche l'opsonisation de la bactérie, et donc retarde l'activation du complément.

- les protéines fixant la fibronectine

Ils empêchent la fixation du C3b, donc l'opsonisation de la bactérie.

- La protéine M

Elle inhibe le complément en se liant aux activateurs du complément, tels que le C4b binding protein.

3.4. Induction d'auto-anticorps

La protéine M est un acteur majeur de pathogénicité du streptocoque du groupe A, comme nous avons pu le voir. Elle est immunogène. Cette protéine a la particularité de partager une partie de sa structure hélicoïdale avec des molécules de l'hôte, au niveau de la région de répétition B (McNamara 2006). Ces molécules sont la myosine cardiaque, la tropomyosine, la kératine, la laminine et la vimentine (Martin et al. 2015). Lors de la production d'anticorps dirigés contre cette protéine M, les anticorps peuvent croiser avec ces protéines de l'hôte. (voir figure 11) C'est par ce mécanisme que l'individu peut créer des anticorps dirigés contre des molécules du soi, et par conséquent ils expliquent en partie les symptômes de la maladie que nous allons décrire dans le chapitre suivant.

Ce phénomène se produit aussi avec un constituant de la membrane du SGA : la N-acétylglucosamine (Chakravarty, Zabriskie, et Gibofsky 2014). C'est un constituant des valves cardiaques et du carbohydre du groupe A. Le système immunitaire de l'hôte produit des anticorps contre cet N-acétylglucosamine, et ces anticorps croisent avec les cellules neuronales et les cellules de l'endothélium vasculaire.

Une étude récente a montré qu'il y avait une autre hypothèse qui expliquerait la formation d'auto-anticorps. La protéine M, après avoir pénétré les tissus cardiaques, se fixerait sur le collagène. Cette liaison ferait apparaître un nouvel épitope qui serait immunogène. (figure 11)

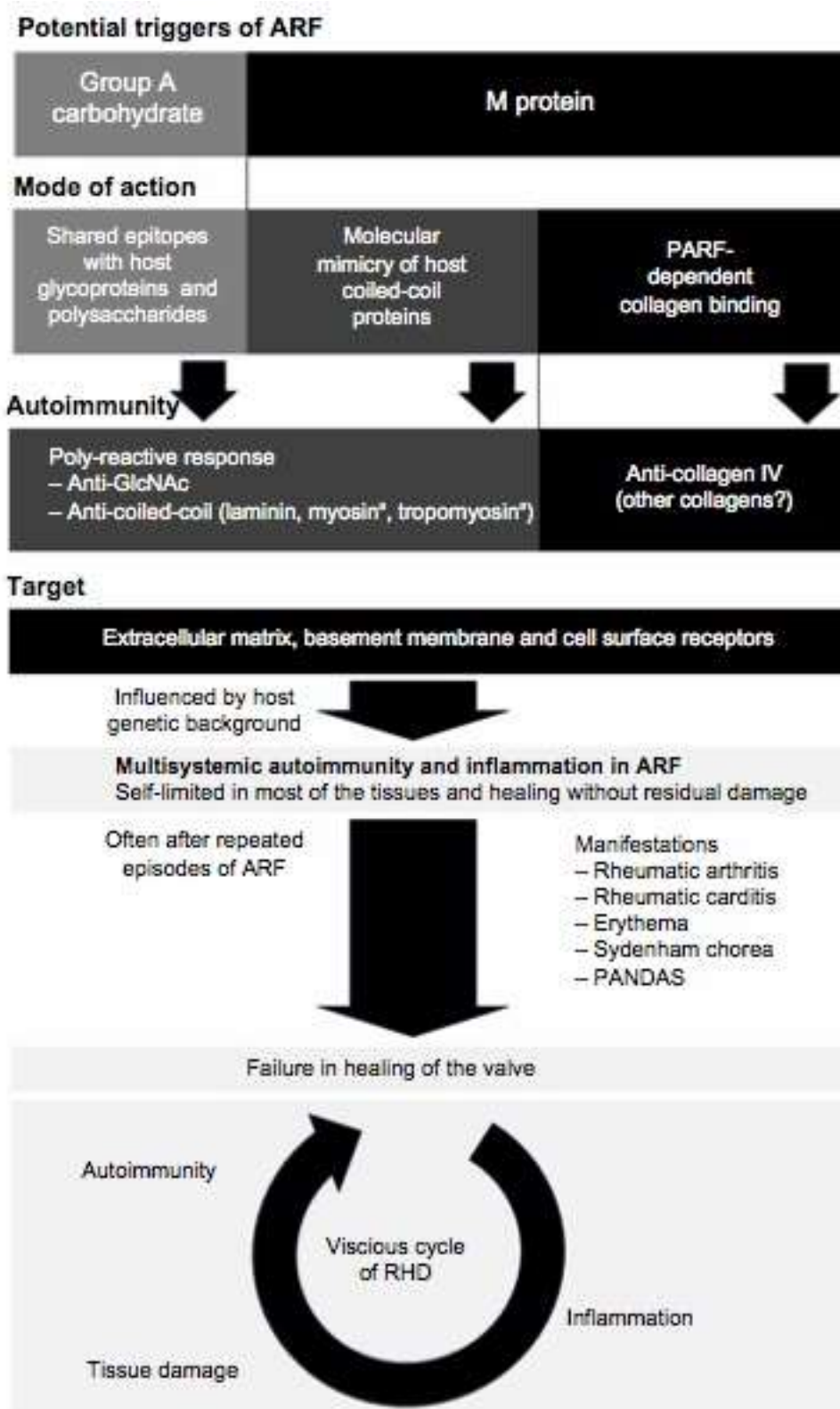


Figure 11 : Schéma résumant les mécanismes d'auto-immunité présumés

(Nitsche-Schmitz et Sharma 2014)

Cependant, ce mécanisme d'auto-immunité n'est pas suffisant pour expliquer le développement du rhumatisme articulaire aigu. Il nécessite une surproduction de ces anticorps dirigés contre le soi, d'où l'action des super-antigènes.

4. Relation bactérie-hôte

Après avoir étudié la structure de la bactérie, ses mécanismes de défense face à l'immunité humaine et son potentiel invasif, nous allons décrire comment la bactérie pénètre dans l'organisme, ainsi que les étapes menant au RAA. Dans ce chapitre, nous évoquerons la clinique de la pathologie, son diagnostic. Nous étudierons ensuite une hypothèse, mettant en rapport une mutation chromosomique avec la survenue du RAA. Nous terminerons le chapitre par de l'épidémiologie.

4.1. Porte d'entrée infection (dans le cadre du RAA)

Certains streptocoques appartiennent à la flore commensale de l'Homme : les streptocoques oraux colonisent l'oropharynx, les entérocoques sont commensaux de l'intestin. Comme nous l'avons décrit précédemment, les streptocoques du groupe A sont des bactéries fragiles. Ils font partie des espèces pathogènes non commensaux.

Lorsque ces bactéries sont présentes transitoirement et en faible quantité sur les muqueuses et les téguments, ils ne provoquent pas obligatoirement une pathologie : on parle alors de portage, et de « porteurs sains ».

Les SGA sont la principale cause d'infections à streptocoques chez l'homme. Ce sont des bactéries strictement humaines. Elles se propagent par voie aérienne (inrs 2012) (par l'intermédiaire des gouttelettes de Pflügge) ou par contact direct dans l'entourage des gens atteints de pharyngite ou des lésions cutanées.

Les infections peuvent être classées en 2 groupes, selon leur caractère invasif :

- les infections non invasives :
 - o les pharyngites
 - o les angines érythémateuses et érythémato-pultacées
 - o la scarlatine : une angine streptococcique accompagnée d'une éruption cutanée due à la sécrétion de toxine
 - o l'impétigo
 - o les otites
 - o les vulvo-vaginites
- les infections invasives :
 - o l'érysipèle
 - o la dermo-hypodermite nécrosante ou fasciite nécrosante
 - o le choc toxique
 - o la septicémie puerpérale ou fièvre puerpérale

Il existe une dernière catégorie de pathologies provoquées par le SGA : il s'agit d'affections non suppuratives regroupées sous le nom de syndromes post-streptococciques. C'est dans cette catégorie que se situent :

- le RAA
- la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique
- la chorée de Sydenham

- l'érythème noueux.

4.2. Temps de latence

Les complications post-streptococciques se développent entre 2 et 6 semaines après l'épisode d'angine. Ce temps est variable selon les individus, et ne respecte aucune règle. La plupart du temps, l'angine a disparu quand le RAA apparaît. Cette latence est un frein au diagnostic car il ne permet pas de faire le lien immédiat entre les symptômes du RAA et l'angine déclarée plus tôt. Il n'existe encore aucune certitude concernant ce temps de latence : il correspondrait éventuellement au temps nécessaire au système immunitaire pour produire les anticorps contre les molécules du soi, et de la libération des substances inflammatoires au niveau des différents feuillets par ce système immunitaire.

La physiopathologie du RAA n'est pas totalement élucidée. Nous allons exposer les principales hypothèses, ainsi que leurs conséquences.

4.3. Clinique du RAA

4.3.1. Infection par le SGA

Symptômes précoces

Il existe plusieurs voies d'entrée du SGA dans l'organisme. Nous avons vu précédemment qu'il pouvait pénétrer par voie cutanée par contact direct avec un individu infecté, ou par l'intermédiaire des gouttelettes de Pflügge, qui sont absorbées dans les muqueuses rhinopharyngées de l'Homme. Le site pharyngé est le site exclusif du streptocoque responsable du rhumatisme articulaire aigu. Les localisations dermiques et dentaires ne provoquent pas la pathologie. Nous allons décrire brièvement cette colonisation pharyngée (figure 12).

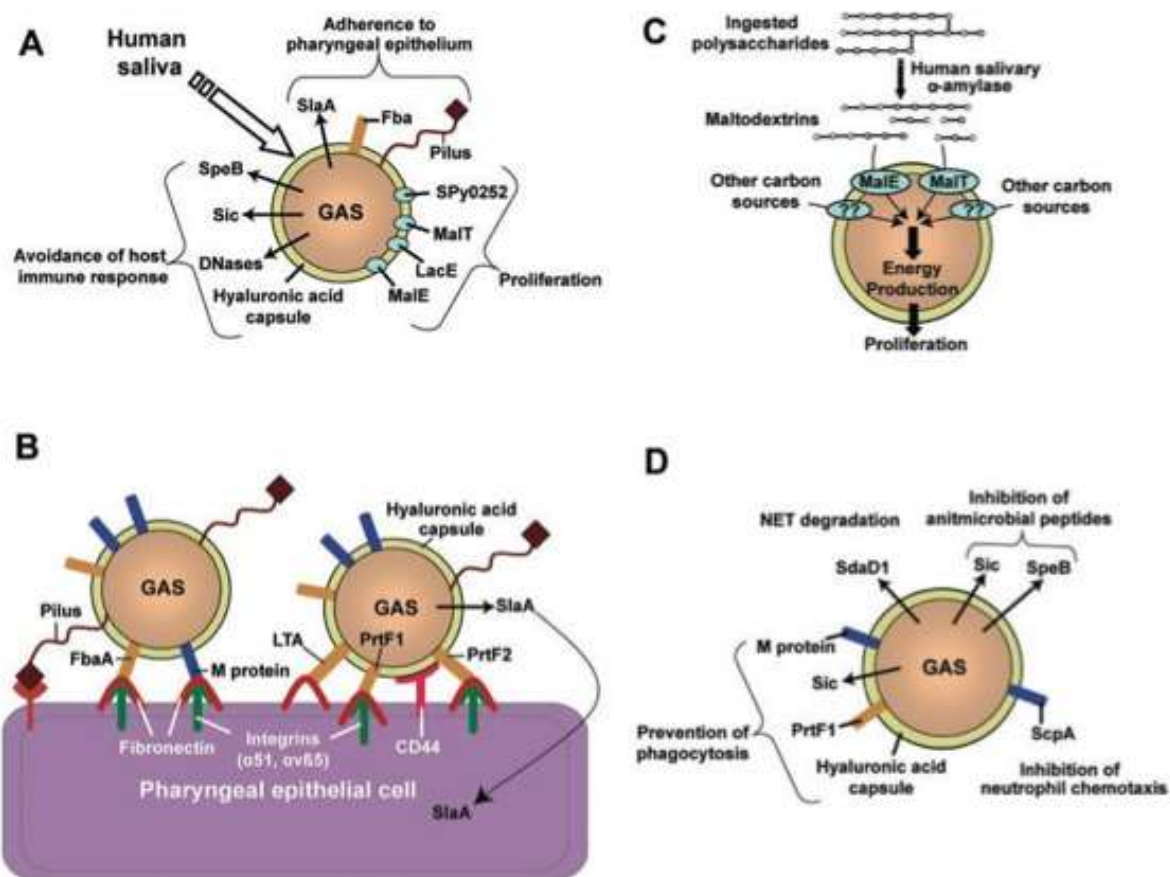


Figure 12 : Schéma de l'infection de la muqueuse oro-pharyngée par le SGA

(Billon 2014)

Par le biais de ses facteurs de virulence, le streptocoque pénètre et envahit la muqueuse oro-pharyngée de l'individu. Le schéma résume ces facteurs.

La salive humaine permet de réguler l'expression de certains gènes codant les protéines de la pathogénèse. Le SGA, par le biais de ces adhésines, se fixe à l'épithélium pharyngé de l'hôte. L'expression de ces adhésines dépend de l'environnement dans lequel il se trouve : le SGA exprimera certaines adhésines pour se fixer à cet épithélium, et d'autres pour être internaliser dans le tissu. Les plus décrites sont la protéine M, la capsule, les LTA. Le facteur T intervient aussi dans l'adhésion : il a la forme d'un pili (Billon 2014).

Cette colonisation donne lieu à une réponse immunitaire vive.

Le streptocoque est un pathogène extracellulaire. Cependant, pour certaines raisons non entièrement élucidées, il peut devenir un pathogène intracellulaire. La fixation de la bactérie à l'épithélium provoque un remaniement d'actine de l'épithélium, et une internalisation de la bactérie.

Il se produit alors une inflammation de la gorge (libération de facteurs inflammatoires), et le patient présente de la fièvre, qui peut durer 1 à 2 semaines avant de disparaître.

Les premiers symptômes observés sont :

- une fièvre modérée à 39°C

- altération de l'état général
- asthénie
- anorexie
- amaigrissement modéré
- pâleur

Après amélioration de ces symptômes, le patient retrouve un état « normal » durant quelques jours (temps de latence) avant de manifester les symptômes caractéristiques de la maladie.

4.3.2. Atteintes caractéristiques

Le schéma suivant nous résume les atteintes possibles dans le RAA (figure 13) (Martin et al. 2015). Nous les détaillerons dans le chapitre.

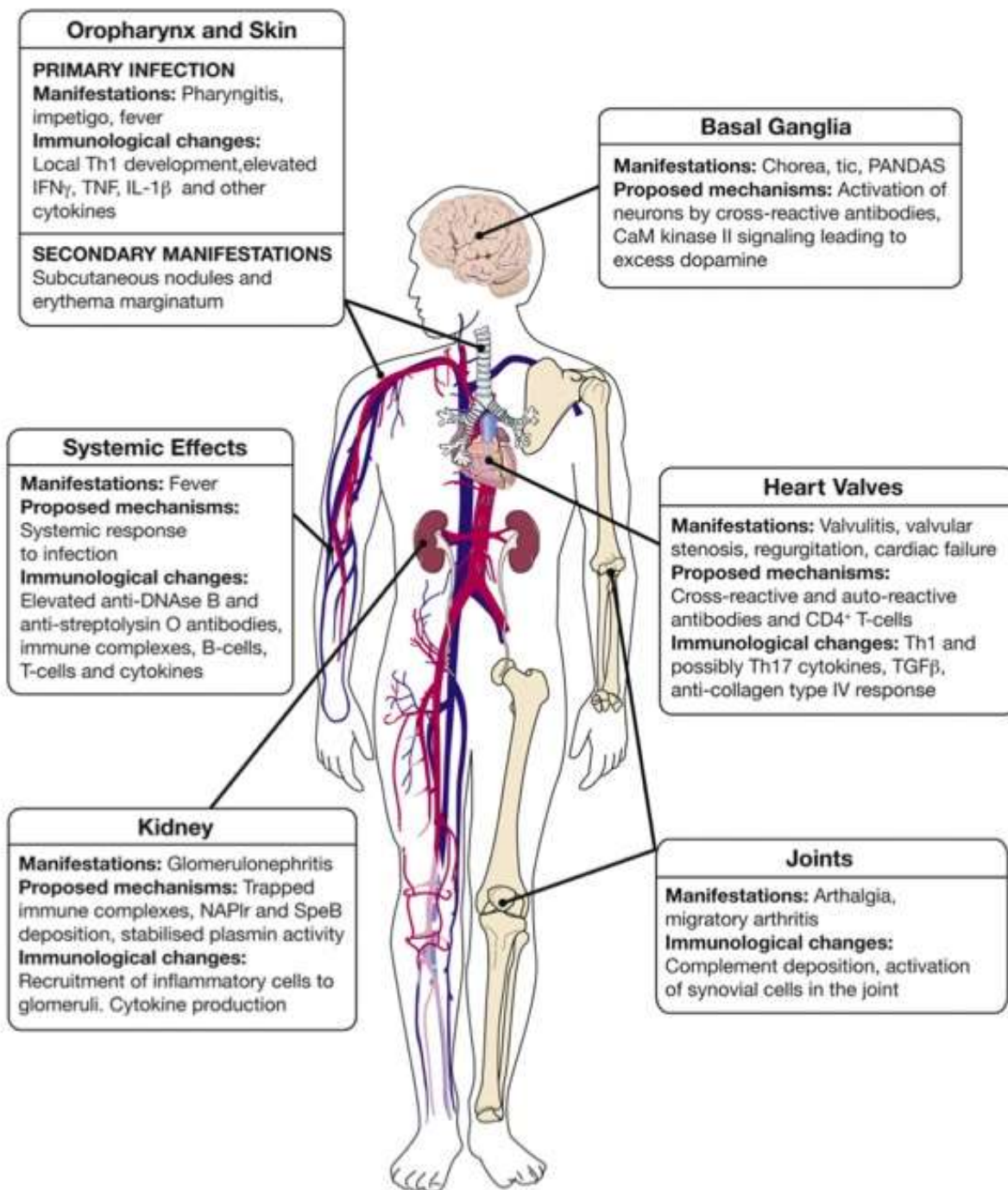


Figure 13 : Schéma des organes cibles du RAA

4.3.2.1. Au niveau des articulations

a) Description

Il s'agit de la localisation la plus fréquente de la pathologie, tout en étant le symptôme le moins spécifique. On la retrouve dans quasiment 75% des primo-atteintes. Elle se manifeste par des douleurs, rougeurs et gonflement des articulations. Les articulations les plus touchées sont celles du genou, du coude ; celles de la main, du poignet, et des pieds sont plus épargnées par le RAA (Sergent 1993).

L'arthrite est transitoire et migratrice d'une articulation à une autre. Une ou plusieurs articulations peuvent être touchées en même temps. La durée d'atteinte des articulations varie entre 1 et 3 jours. L'atteinte a un degré variable : certaines peuvent être très invalidantes allant jusqu'à empêcher tout mouvement ; d'autres se « limitent » à une simple inflammation de l'articulation tout en permettant le mouvement. En général, l'atteinte articulaire disparaît après traitement, sans séquelle (Abdou Ba 2005).

Les articulations et les structures périarticulaires se remplissent de liquide séreux : il y a apparition d'œdème articulaire. Les vaisseaux capillaires sont dilatés, voire variqueux. La membrane synoviale est recouverte d'exsudats fibrineux, issus du dépôt de complexes immuns au niveau de la synoviale : en effet, une analyse cytologique du liquide articulaire montre une hyperleucocytose.

Cependant, le mécanisme d'atteinte articulaire reste flou : son caractère migrant et transitoire restent inexpliqués.

b) Conséquences cliniques

Il en résulte des douleurs vives, exacerbées la nuit. Le patient cherche à immobiliser ses articulations dans une « attitude de relâchement ». Le simple poids de la couverture peut ne pas être supporté. La position de repos est caractéristique, et permet une détente des parties fibreuses :

- patient sur le dos
- genoux demi-fléchis en rotation externe
- bras écartés du tronc
- coudes fléchis légèrement
- doigts écartés.

Le moindre choc sur le lit induit des contractions musculaires réflexes qui sont douloureuses (Lutembacher 1947).

4.3.2.2. Au niveau des tissus nerveux

La chorée de Sydenham, ou danse de Saint Guy, est un critère majeur dans le diagnostic du rhumatisme articulaire aigu. Son apparition coïncide généralement avec la survenue de complications cardiaques.

Elle est caractérisée par des mouvements désordonnés hyperkinétiques. Ce sont des mouvements rapides et non coordonnés, qui affectent uniquement le visage, les mains et les pieds. Elle a été décrite pour la première fois en 1686 par Thomas Sydenham. Elle peut affecter l'hémicorps ou le corps entier.

La plupart de ces atteintes ne sont pas compliquées, et ne nécessitent pas de traitement. Pour d'autres, la prise d'antibiotiques fait régresser rapidement les symptômes. Les cas les plus graves seront traités par des médicaments antiépileptiques.

Cette chorée de Sydenham est la forme de chorée la plus retrouvée, parmi les chorées acquises. Au Brésil, en Iran, en Turquie et en Tunisie, cette pathologie atteint un tiers des enfants atteints de RAA. Dans certains cas, la chorée est accompagnée de tics, de troubles obsessionnels compulsifs (TOC), de l'anxiété et de troubles déficitaires de l'attention et hyperactivité (TDAH). Cependant, le lien n'est pas établi entre ces derniers troubles, et le rhumatisme aigu articulaire. (Punukollu et al. 2015)

Cette pathologie est due à des anticorps, réagissant avec la surface des cellules neuronales. Ces anticorps ont démontré une réaction croisée avec l'épitope du N-Acétyl-Glucosamine (GlcNAc) (son carbohydrate du groupe A) et du lysoganglioside. L'étude de cet anticorps a montré une activation et une induction de l'élévation des concentrations de calcium-calmoduline dépendant protéine kinase II (CaMKII) dans les cellules neuronales. Cette activation produit les mêmes effets qu'une augmentation du relargage en dopamine par la cellule nerveuse. Une étude montre qu'en ôtant les immunoglobulines de groupe G (IgG) du sérum, il y a une baisse de la cascade de signalisation issue de ces anticorps neuronaux. Ce taux d'auto-anticorps décroît quand les symptômes apparaissent.

De nouvelles études s'attardent sur l'hypothèse que les auto-anticorps ont pour cible les récepteurs D1 et D2 à la dopamine.

Le mécanisme d'action supposé est que les anticorps seraient produits au niveau du site d'infection. Ces anticorps traverseraient la paroi des vaisseaux sanguins, circuleraient dans ces vaisseaux, traverseraient la barrière cérébrale, et activeraient cette cascade de signalisation. Cela conduit à une libération de dopamine en excès, d'où les mouvements anormaux (voir figure 14).

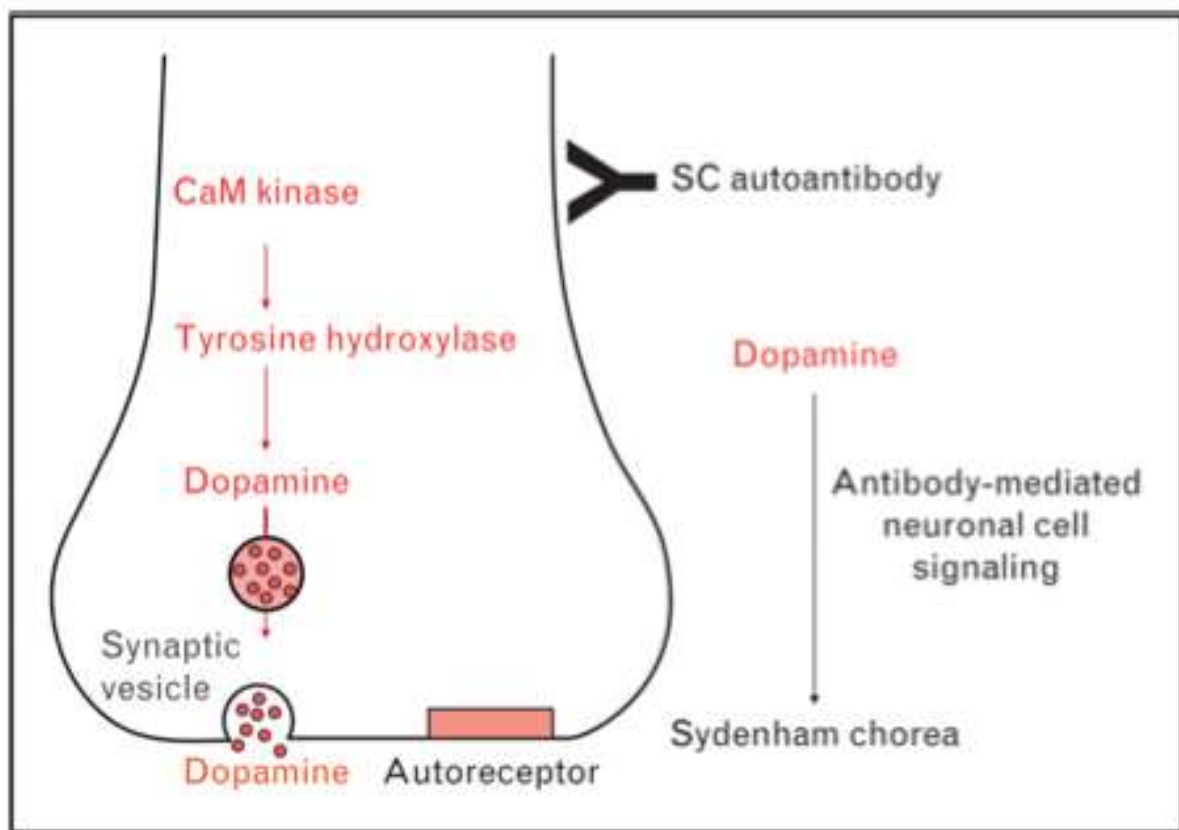


Figure 14 : Schéma du mécanisme présumé induisant la chorée de Sydenham

C'est un schéma simplifié du mécanisme pathogène potentiel retrouvé dans la chorée de Sydenham. Les anticorps antineuronaux se fixeraient sur les récepteurs des cellules neuronales, ce qui activerait la cascade de signalisation de CaMKII, tyrosine hydroxylase puis libération de dopamine. Cette sortie de dopamine (en excès par rapport à la normale) provoquerait les symptômes de la chorée (Cunningham 2012).

4.3.2.3. Au niveau cardiaque

C'est la localisation la plus critique, car les atteintes sont potentiellement létales. Les mécanismes impliqués ne sont pas clairement élucidés, nous exposerons les différentes hypothèses menant à la cardite. Les atteintes cardiaques sont les seules qui ne peuvent se régénérer après un épisode de RAA.

La précocité du diagnostic permet de réduire la possible atteinte cardiaque, de limiter la propagation de l'atteinte et ainsi d'empêcher un acte chirurgical. Si le diagnostic est trop tardif, cela peut être fatal.

Histologiquement, l'atteinte cardiaque du RAA est caractérisée par un dépôt interstitiel d'immunoglobulines, de facteurs de complément, et d'infiltrats cellulaires dans les tissus cardiaques. L'infiltrat cellulaire contient des macrophages et des lymphocytes T. Cela indique la participation de l'immunité humorale.

Toutes ces hypothèses partent du principe que la production d'anticorps est issue d'un mimétisme moléculaire de constituants de *S. pyogenes*. Les études de la pathologie sur le modèle animal ont permis de définir les épitopes induisant les auto-anticorps, malgré les études sur les animaux qui ne reflètent pas totalement ce qu'il se passe chez l'Homme.

Il se produit 2 types de pathologies : les valvulopathies et les cardites qui en découlent.

a) Valvulopathie

Le système immunitaire produit des auto-anticorps issus de la N-acétyl-glucosamine et de la protéine M. Ceux produits contre la protéine M reconnaissent et se fixent sur la laminine de l'endothélium vasculaire. Ceux produits contre la GlcNA se fixent directement sur l'épithélium valvulaire, car il est glycosylé.

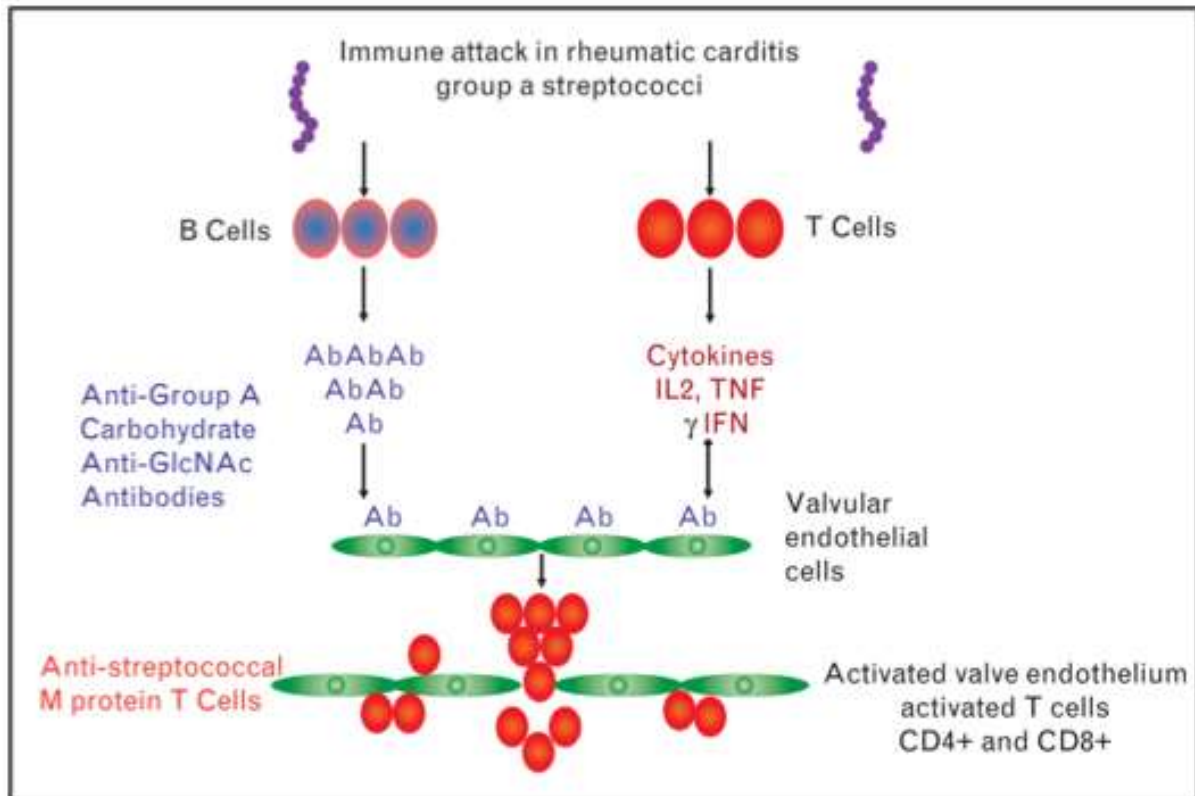


Figure 15 : Schéma du mécanisme induisant la valvulopathie

(Cunningham 2012)

La figure 15 nous schématise une des hypothèses. Une infection par le SGA induit une production d'anticorps anti-GlcNAc, qui peuvent se fixer sur l'endothélium valvulaire. Cette fixation induit une « *up-regulation* » de vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM) sur l'endothélium (Perricone et al. 2014). Puis il y a des lymphocytes T (LT) dirigés contre la protéine M, qui adhèrent sur les VCAM, et il y a une extravasation de ces LT vers la valve.

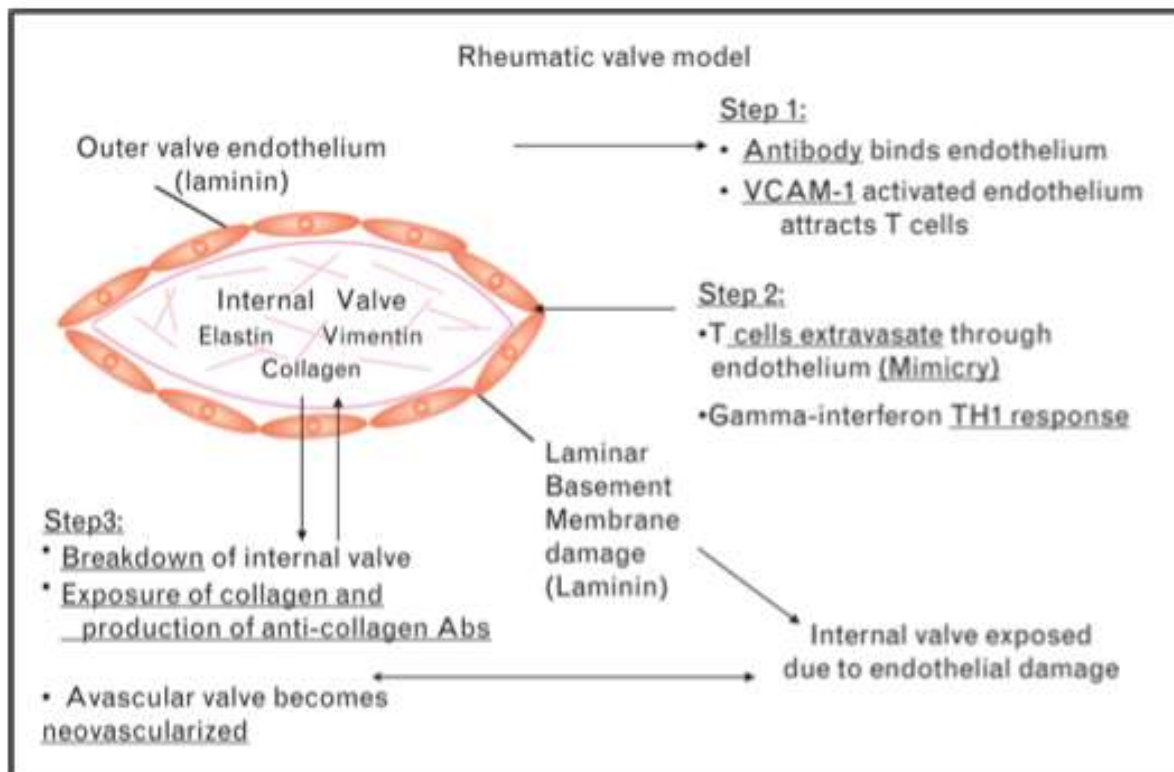


Figure 16 : Schéma indiquant les étapes de l'inflammation des valves cardiaques

(Cunningham 2012)

La figure 16 nous schématise les différentes étapes menant à l'inflammation des valves, puis à leur possible destruction : on peut voir ici notamment comment sont exposés la laminine et le collagène au système immunitaire.

Les LT dirigés contre la protéine M reconnaissent et se fixent à la laminine à la surface de la valve. La laminine est une molécule α -hélicoïdale de 900 kDa composée de 3 chaînes, contenant des domaines homologues avec les protéines M. Cette laminine, ainsi que d'autres protéines de la surface valvulaire, contribue au dépôt d'anticorps sur la valve, et entretiennent les signaux pro-inflammatoires de l'endothélium.

La myosine cardiaque n'est pas présente au niveau des valves. On retrouve des anticorps anti-myosine car ils croisent avec la laminine et le collagène. La destruction des valves induit une libération de collagène de type I et IV (Dinkla et al. 2003). Le taux d'anticorps anti-myosine est très élevé chez les patients atteints de RAA, présentant une cardite, par rapport à ceux qui ne présentent pas de cardite. On retrouve également des anticorps anti-collagène de type I, mais ces derniers ne croisent pas avec d'autres molécules : ils sont issus de la présentation du collagène au système immunitaire directement (Cunningham 2012).

Cette atteinte se produit essentiellement sur la valve mitrale (atrio-ventriculaire gauche), et beaucoup moins sur la tricuspide (atrio-ventriculaire droite). Cependant, nous ne savons pas à l'heure actuelle, par quel mécanisme le RAA touche une valve plutôt qu'une autre. Le mécanisme d'atteinte valvulaire est le même pour les 2 valves (« Le rhumatisme articulaire aigu Maladie de Bouillaud » 2016).

La conséquence de cette atteinte est une non fermeture de la valve lors de la contraction du ventricule : il y a une dilatation annulaire et une élongation cordale. Cela mène à une régurgitation sanguine, voire un retour sanguin dans l'auricule. Par conséquent le cœur se fatigue car il doit pomper plus pour envoyer le sang dans l'organisme. On parle d'insuffisance mitrale (figure 17).

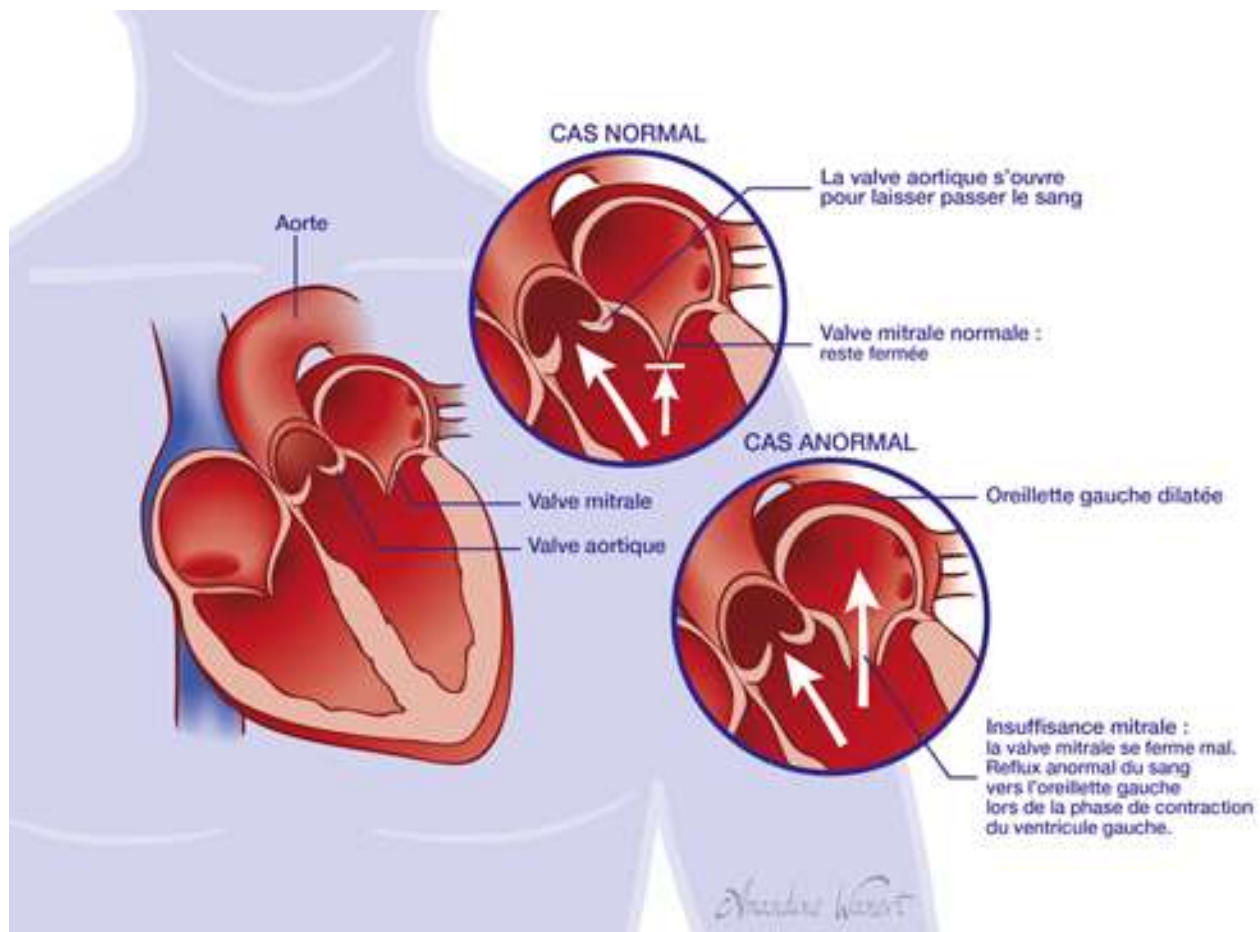


Figure 17 : schéma de l'insuffisance mitrale

(« Je m'informe sur l'insuffisance mitrale avec docvadis. » 2016)

La sténose mitrale représente la principale complication au long terme de la valve, dont une des complications les plus fréquentes est la fibrillation auriculaire (Cohen et Belmatoug 2002). Cette arythmie peut entraîner des palpitations.

Les premiers signes sont l'essoufflement, la sensation de fatigue et une faiblesse généralisée. Le principal risque est l'insuffisance cardiaque. D'autres symptômes peuvent découler de cette insuffisance cardiaque : l'orthopnée, la dyspnée paroxystique nocturne et des oedèmes périphériques.

Dans la plupart des cas, l'opération n'est pas nécessaire. Il suffit d'une surveillance échographique de l'évolution de la valvulopathie. Une médication peut s'avérer nécessaire pour palier à l'insuffisance cardiaque. L'opération n'est envisagée que lors d'atteintes importantes : le chirurgien remplacera la valve par une valve artificielle, ou alors il peut réparer la valve. Les complications à long terme de l'opération sont la thrombose et la dégénérescence de la prothèse valvulaire, les accidents thromboemboliques, l'endocardite et l'hémorragie. Il faut savoir que les dommages subits par les valves sont irréversibles.

La chirurgie cardiaque nécessite un suivi à long terme (Mota et al. 2015). Idéalement, ce suivi devrait être effectué avec une échographie cardiaque, pour détecter une nouvelle sténose valvulaire, et surveiller l'état du ventricule gauche. Le patient doit reconsulter le centre chirurgical s'il perçoit les signes suivants :

- signe de défaillance cardiaque
- souffle de régurgitation
- thrombo-embolie
- signes évoquant l'endocardite

Le principal risque de chirurgie valvulaire cardiaque est l'endocardite infectieuse. Elle survient essentiellement au niveau des valves mitrales ou aortiques. Nous savons que certains actes de chirurgie dentaire sont parfois invasifs, et qu'ils sont une porte d'entrée à certaines bactéries. C'est pourquoi les patients présentant une cardiopathie rhumatismale, utilisent une prophylaxie pré-acte chirurgical dentaire, bien que cette prophylaxie n'ait pas prouvée de réduction de développement d'endocardite (Weltgesundheitsorganisation 1988).

Cette prophylaxie est aussi utilisée avant certains actes médicaux tels que :

- bronchoscopie
- chirurgie de la muqueuse bronchique
- sclérothérapie des varices oesophagiennes
- chirurgie de la muqueuse intestinale
- accouchement vaginal en présence d'infections
- accouchement prolongé
- intervention chirurgicale du système génito-urinaire.

b) Cardite

C'est la complication de l'atteinte valvulaire et des autres tissus cardiaques. Le RAA peut atteindre les différents feuillets du cœur (le péricarde, le myocarde et l'endocarde), ou plusieurs feuillets en même temps : c'est la pancardite.

- Les feuillets péricardiques sont épaissis d'un exsudat fibrineux, et la fibrose comble le sac péricardique. Quand le péricarde est entouré d'une couche fibrineuse, le cœur ne peut plus avoir de contraction normale. Lorsque l'épanchement se résorbe, les feuillets s'accolent. La masse cardiaque est augmentée ainsi que son volume : ces derniers peuvent rester gros malgré la stabilisation des lésions. Cela mène à une hypertrophie cardiaque.
- Le myocarde, lui présente ces nodules d'Aschoff, et des cellules lymphocytaires et polynucléaires s'infiltrent dans le tissu interstitiel. Les cavités se dilatent. Les fibres myocardiques sont atteintes, de la même façon que les valves sont atteintes : réaction anticorps anti-protéine M – antigène.
- L'endocardite fait suite aux lésions valvulaires. Plus les lésions progressent, plus le tissu fibrineux se développe avec une vascularisation. Cela peut conduire à un épaississement et une fusion des cordages tendineux. On retrouve des déformations

caractéristiques : une augmentation du volume du ventricule gauche, une dilatation de l'oreillette gauche, et un épaississement des parois.

Les zones de nécroses tissulaires (au niveau des valves) sont la proie d'une réaction cellulaire avec une infiltration des polynucléaires et des fibroblastes. Cette zone est accompagnée de néo-vaisseaux qui l'irriguent. Elles forment des nodules dits d' « Aschoff » (figure 18). Ils sont composés de cellules conjonctives, des histiocytes munis de plusieurs noyaux, et de lymphocytes. Le centre du nodule prend un aspect nécrotique.

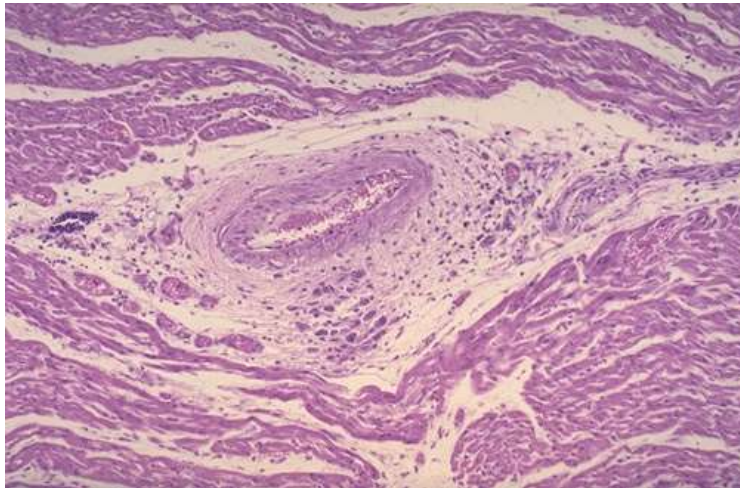


Figure 18 : Photo d'un nodule d'Aschoff

(« Cardiovascular Pathology » 2016)

Lorsque ces soucis cardiaques sont constants, la maladie prend le nom de cardiopathie rhumatismale chronique.

4.3.3. Atteintes associées

Ces manifestations sont issues de la même bactérie, mais peuvent provenir d'autres modes d'infection que celle oro-pharyngée : exemple de la glomérulonéphrite issue d'une plaie cutanée. Cependant, ces atteintes peuvent survenir en addition du rhumatisme articulaire aigu.

a) Nodules cutanés

Ces nodules sont aussi appelés nodules de Meynet. Ils sont composés de zones nécrosées fibrineuses, entourées d'histiocytes et de fibroblastes. Autour des petits vaisseaux, les polynucléaires et les lymphocytes se concentrent, un peu comme dans les nodules d'Aschoff. Ils sont de forme arrondie, et sont mobiles. Aucune douleur ne se fait sentir. Ils se situent essentiellement sur la face d'extension des grosses articulations, notamment le coude, la rotule, l'omoplate et les épines vertébrales du rachis (figure 19).

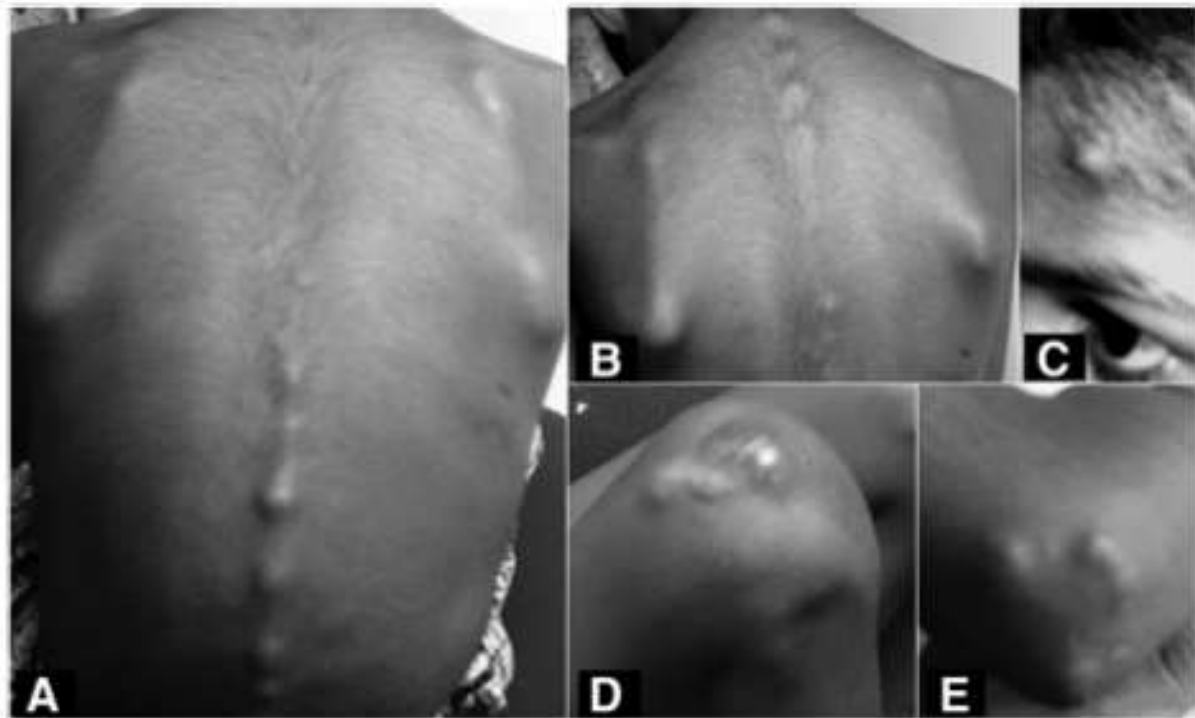


Figure 19 : Photo des nodules de Meynet (en A : localisation dorsale ; en B : les omoplates ; C : les tempes ; D : le genou ; E : le coude)

La figure 19 nous montre les localisations des nodules : sur les épines vertébrales en A, sur la scapula en B, sur les tempes en C, les coudes en E (Singhi, Bobhate, et Kappanayil 2010).

L'apparition de ces nodules se fait par poussées successives. La particularité de celui-ci, est que des nodules disparaissent en même temps que d'autres nodules apparaissent. Leur développement se fait en une journée, puis régresse durant 2 semaines (Fazakas 1941).

b) Glomérulonéphrite aigue (GNA)

C'est une pathologie à part entière. Il s'agit d'une inflammation du rein d'origine infectieuse. Tout comme le RAA, le temps de latence de la maladie est de 5 à 20 jours. L'organisme répond à une attaque streptococcique, en formant des anticorps. La fixation des anticorps aux streptocoques donne lieu à des complexes immuns, qui vont se déposer et s'accumuler dans le rein. Ces derniers sont toxiques pour le rein et provoquent une réaction inflammatoire (Fourcade 2006).

On observe les différents symptômes :

- un syndrome inflammatoire
- une rétention sodée comprenant œdème et hypertension : gonflement des yeux, mains et pieds
- une oligurie
- une protéinurie (hypoalbuminémie)
- une hématurie
- une baisse de la fonction rénale
- pâleur du patient

Cette GNA régresse spontanément si un traitement symptomatique est mis en place : les médecins ont recours à des diurétiques et des antihypertenseurs. De plus, le patient doit suivre une restriction hydro-sodée. L'utilisation d'antibiotiques n'est pas automatique, cela dépend si d'autres atteintes sont observées (érythèmes, nodules, ...)

c) Erythèmes marginés

Ils sont appelés érythèmes marginés de Besnier ou érythèmes annulaires de Lehndorff et Leiner. Ils n'apparaissent pas obligatoirement dans le même tempo que les autres symptômes : on peut les découvrir après la guérison du RAA (Fazakas 1941).

Pour l'érythème de Besnier, la première étape est l'apparition d'une tâche jaune-rosâtre ovalaire. Cette tâche s'étend en disque légèrement allongé, son centre devient pâle et la bordure se fonce.

Pour l'érythème de Lehndorff et Leiner, l'éruption prend la forme d'anneaux plus ou moins rose violacés, entourant une zone de peau saine (sans éruption).

Ces 2 érythèmes apparaissent et disparaissent en quelques heures sans laisser de traces. Les plaques ne provoquent pas de démangeaisons, et aucune desquamation n'est notable. Cette manifestation cutanée est fugace, elle change de localisation fréquemment, et peut récidiver dans le temps. La durée totale de ces manifestations n'excède généralement pas 72 heures. Les 2 formes d'érythèmes coexistent et peuvent apparaître en même temps.

Histologiquement, ces manifestations dermatologiques correspondent une hyperkératose de l'épiderme avec soulèvement de la couche cornée, et une infiltration de polynucléaires, lymphocytes et éosinophiles des couches sous-papillaires du derme : c'est une inflammation des couches superficielles du derme (Chopra, Narula, et Tandon 1991).

Le mécanisme d'apparition de cet érythème n'est pas encore élucidé.



Figure 20 : Photo d'un érythème marginé niveau temporal

(Alimova et al. 2008)

4.4. Diagnostic

4.4.1. Critères de Jones

Les critères de Jones ont été développés pour la première fois en 1944, dans le but de simplifier le diagnostic du rhumatisme articulaire aigu. Il n'est pas aisé à effectuer, car le RAA peut induire plusieurs combinaisons de symptômes différentes, et dans un laps de temps aléatoire. Ce diagnostic peut, pour ces raisons, être manqué ou retardé. De plus, cette pathologie peut être confondue avec d'autres, présentant les mêmes symptômes.

Ces critères ont été modifiés à de nombreuses reprises, par exemple par l'American Heart Association en 1982, ou par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2003. Ils contiennent des critères majeurs, des critères mineurs et une preuve d'une infection antérieure (tableau III) (Gewitz et al. 2015).

Tableau III : tableau des critères de Jones

Manifestations majeures	Manifestations mineures	Infection SGA
Cardite	Fièvre	SGA sur le frottis de gorge (culture)
Arthrite	Arthralgie	Anticorps anti-streptolysine O Elevés (ASLO)
Chorée de Sydenham	Intervalle P-R prolongé sur l'ECG	Anticorps anti-deoxyribonuclease B Elevés (Anti-DNase B)
Erythème marginé	ESR ou CRP élevées	
Nodules sous-cutanés		

(World Heart Federation 2008)

Les manifestations majeures correspondent aux principales atteintes du RAA. Les manifestations mineures présentent les symptômes associés au RAA.

Pour que le primo-diagnostic de RAA soit validé, il faut retrouver chez le patient au moins 2 manifestations majeures, ou 1 manifestation majeure et 2 manifestations mineurs, et dans les 2 cas il faut une preuve d'une infection récente au SGA (Burke et Chang 2014).

Il y a des patients qui présentent une arthrite associée à une infection récente à un streptocoque du groupe A, mais qui ne remplissent pas les critères de Jones pour le diagnostic du RAA. Les anglo-saxons appellent cette pathologie « *post-streptococcal reactive arthritis* » (Barash et al. 2008).

Pour dépister une rechute de RAA en l'absence de cardiopathie, ce sont les mêmes conditions que pour le primo-diagnostic. Pour détecter une rechute de RAA en présence de cardiopathie, 2 manifestations mineures et une preuve d'une infection au SGA sont nécessaires pour la confirmation.

Ces critères font référence dans tous les pays.

On note 3 cas pour lesquels on peut poser directement le diagnostic de RAA :

- la chorée de Sydenham
- la cardite se développant sans symptôme
- les épisodes de récurrence de la maladie

Pour la chorée, le délai de son apparition est retardé par rapport aux autres signes (aussi bien sanguins que cliniques).

4.4.2. Prélèvements de gorge

La recherche du streptocoque dans la cavité oro-pharyngée se révèle souvent négative, lors du diagnostic de RAA. Cela est dû au temps de latence entre l'angine streptococcique, et la survenue de la pathologie. Une autre explication serait l'administration d'antibiotique précoce. En outre, un résultat positif ne montre pas obligatoirement une pathologie (cas du porteur sain).

On utilise le test de diagnostic rapide (TDR) pour les prélèvements : à partir d'un écouvillon de gorge, il y a une recherche d'antigènes spécifiques du streptocoque du groupe A par une technique immunologique. Ce test dure une dizaine de minutes, et peut être réalisé par le médecin et/ou le pharmacien.

(voir annexe 2)

4.4.3. Marqueurs sanguins

La prise de sang est essentielle pour mesurer l'avancée de la pathologie : le streptocoque produit des substances immunogènes, et nous nous servons de ces dernières comme marqueurs. A ceci, nous ajoutons des marqueurs sanguins d'inflammation (« Rheumatic Fever: MedlinePlus Medical Encyclopedia » 2016).

4.4.3.1. Marqueurs généraux

La maladie se manifeste tout d'abord par une anémie modérée (l'hémoglobinémie se situe entre 100 et 120 g/L), plus marquée chez la femme que l'homme, et par une hyper-leucocytose à polynucléaires neutrophiles.

La vitesse de sédimentation (VS) est un marqueur de l'inflammation. Elle est supérieure à 60 mm lors de la première heure. Elle peut être biaisée en cas d'insuffisance cardiaque (faussement basse) et en cas d'anémie (faussement élevée).

La protéine C réactive (CRP) est aussi un marqueur de l'inflammation. Elle est aussi augmentée : elle est supérieure à 20 mg/L alors que sa valeur normale est inférieure à 5 mg/L (« BIOCHIMIE - Constantes biologiques adultes_2009.pdf » 2016).

Le fibrinogène circulant augmentent souvent au-delà de 7 g/L (valeur normale entre 1,5 et 4 g/L).

L'électrophorèse des protéines plasmatiques montre une hyper α_2 -globulinémie, ainsi qu'une hyper δ -globulinémie.

4.4.3.2. Sérologie

On titre 3 anticorps différents : les anticorps anti-streptolysine O (ASLO), les anticorps anti-streptodornase B (ASD) et les anticorps anti-streptokinase (Biomnis 2012).

a) ASLO

La manière dont les ASLO sont titrés est illustrée en figure 21 : on met en présence le sérum à tester dans des cupules contenant des quantités connues de SLO. Il se produit une réaction de neutralisation d'activité. Dans un second temps, pour révéler la réaction, on ajoute des globules rouges de lapin : s'il y a hémolyse, c'est que le sérum ne contient pas d'ASLO, et inversement s'il n'y a pas d'hémolyse, le sérum contient des ASLO (« Titrage des anticorps anti-streptolysine (ASLO), ASL-Kit de bioMérieux » 2016).

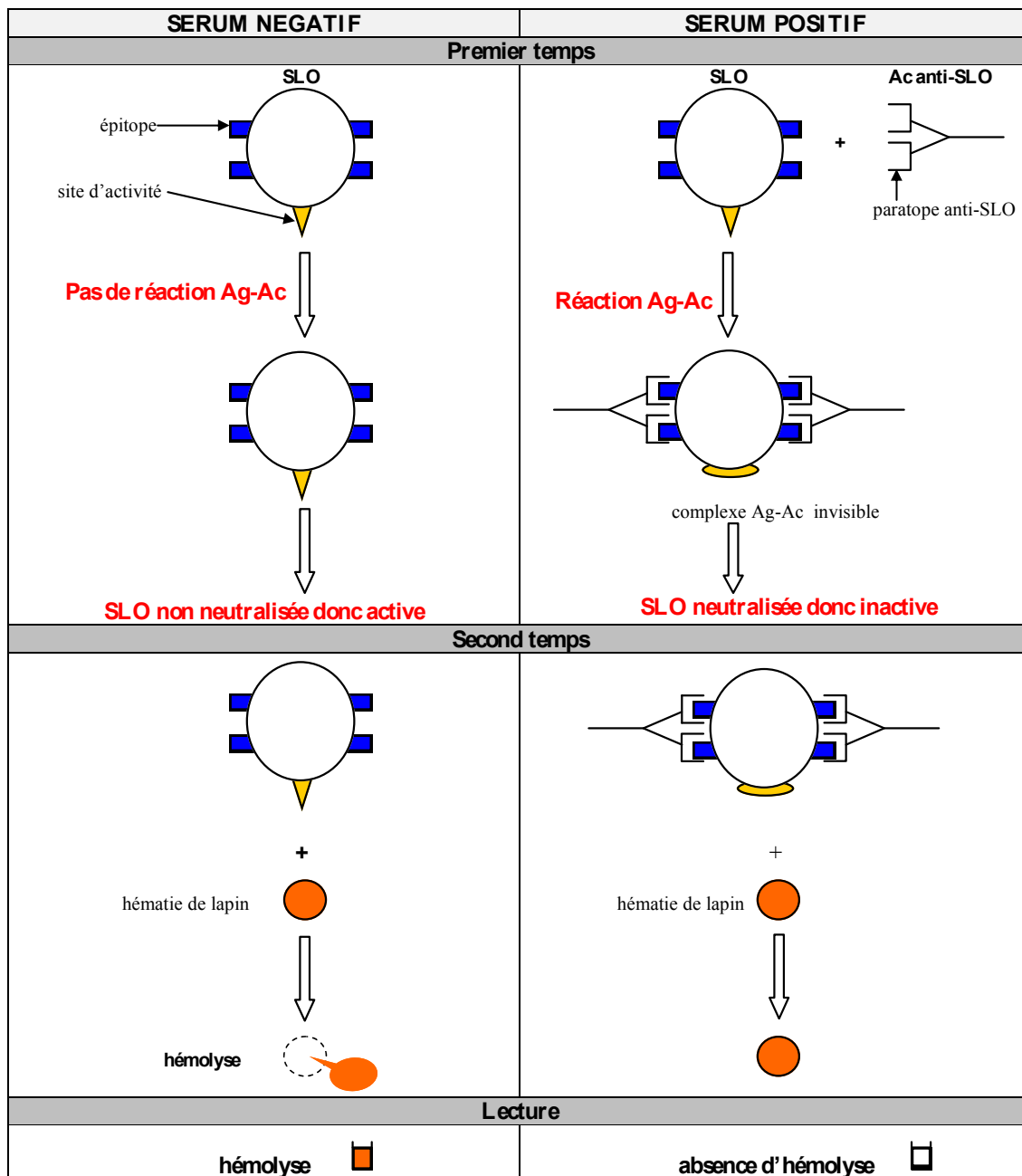


Figure 21 : Schéma de la technique de tritrage des ASLO

Pour les ASLO, un taux supérieur à 250 UI/mL indique une infection récente au streptocoque. Ce taux augmente en 2 à 3 semaines post-épisode infectieux, atteint son maximum en 4 à 5 semaines, et diminue en 2 à 4 mois. Plus que le titrage de cet anticorps, c'est l'évolution de ce titre (augmentation ou diminution) qui est évocateur de la pathologie et son évolution. Cependant, plus de 20% des streptocoques de groupe A ne produisent pas de streptolysine O. Par ailleurs, certains jeunes individus possèdent un taux d'antistreptolysines entre 600 et 1200 UI/mL, sans pour autant que cela soit pathologique. On peut ajouter que ce titrage d'anticorps peut donner des faux positifs, pour peu que le patient possède un excès de cholestérol dans le sérum : le cholestérol inhibe dans certains cas la streptolysine O. C'est pourquoi on recherche le titre des 2 autres anticorps : anti-streptodornase B et les anti-streptokinase.

b) ASD

Le titrage des ASD s'effectue de la sorte : on ajoute le sérum à tester dans des cupules contenant des quantités connues de streptodornase B (DNases B). Les ASD se fixent sur la DNase et neutralisent son activité : c'est aussi une réaction de neutralisation d'activité. Puis on ajoute de l'ADN et un substrat coloré (bleu de toluidine : bleu en présence d'ADN ; rose si l'ADN est hydrolysé) aux cupules. Si la cupule reste bleue, l'ADN est resté intact, et le sérum contient des ASD ; d'autre part si la cupule devient rose, l'ADN a été hydrolysé, le sérum contient de la DNase et donc pas d'ASD (« Titrage des anticorps anti-streptodornase B (ASD), ASD-Kit de bioMérieux » 2016) (figure 22).

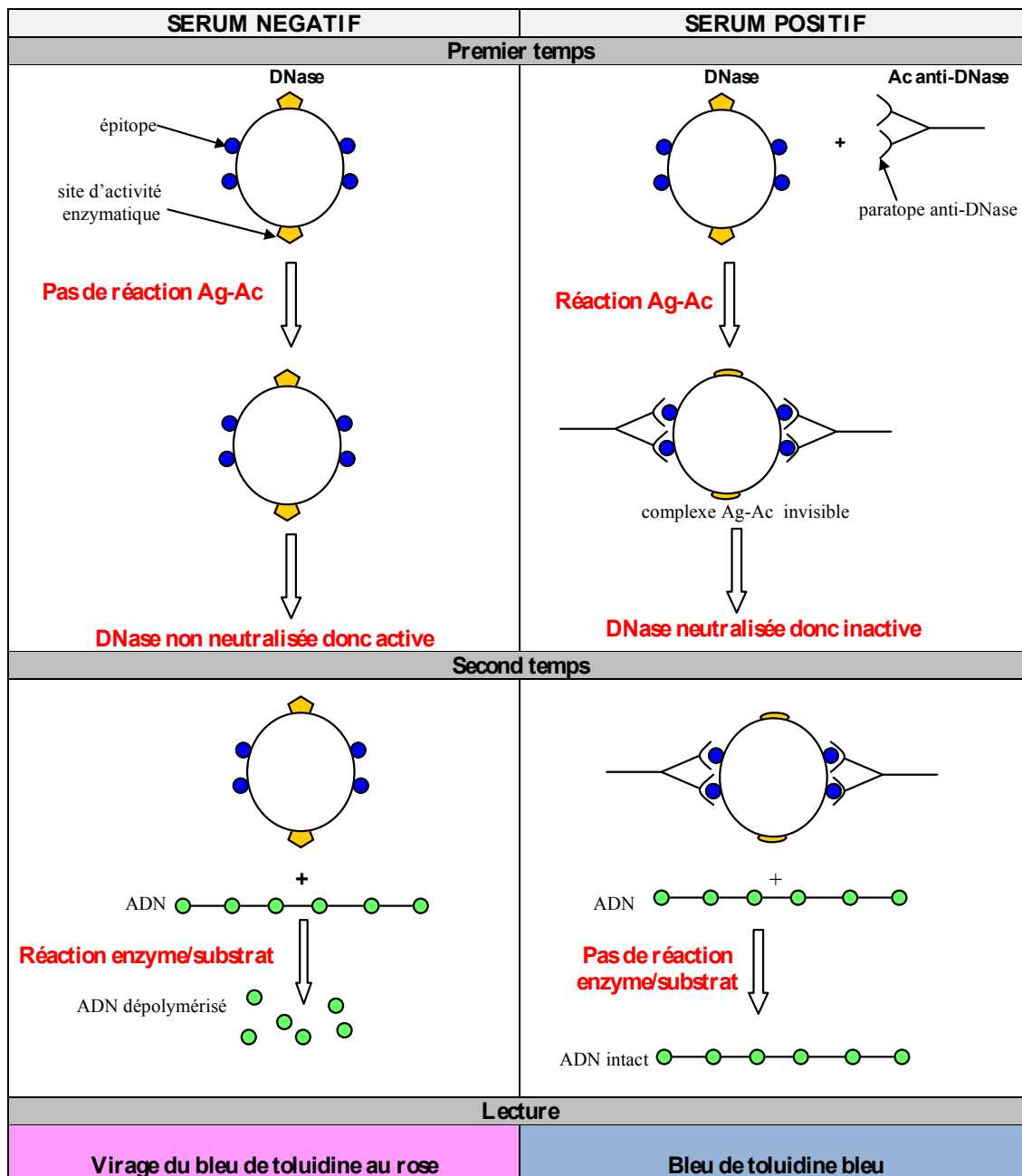


Figure 22 : Schéma de la technique de titrage des ASD

Les taux sériques d'anti-DNases B atteignent un maximum en 6 à 8 semaines et diminuent 3 mois après l'infection. Les valeurs normales sont les suivantes :

- pour les adultes : inférieur à 85 UI/mL
- pour les enfants scolarisés : inférieur à 170 UI/mL
- pour les enfants en bas-âge : inférieur à 60 UI/mL

Ce titrage est le plus spécifique, car la streptodornase B est uniquement produite par le streptocoque du groupe A, à l'instar des 2 autres types d'anticorps ; ce titrage révèle le moins de taux de faux négatifs, et le cholestérol n'influe pas sur la mesure. Le seul inconvénient de ce titrage, est qu'il ne permet pas un diagnostic précoce de la maladie (ASD sont produits 8 semaines après la primo-infection).

c) Autres anticorps

Les anticorps anti-streptokinase se développent parallèlement aux anti-streptolysines. La différence réside dans le fait que ce titrage n'est pas dépendant de la cholestérolémie. C'est une méthode peu spécifique car d'autres streptocoques, tels que ceux du groupe C ou G, produisent cette streptokinase. Les valeurs normales sont inférieures à 180 UI/mL.

Un dernier type d'anticorps peut être mesuré : les anticorps anti-hyaluronidase. Son augmentation est irrégulière, et son titre n'est pas spécifique non plus du streptocoque du groupe A.

Le titrage d'un seul type d'anticorps ne permet pas de poser un diagnostic (d'où les critères de Jones). Une sérologie négative n'indique pas une absence de pathologie. Les sérologies ne sont pas liées entre elles.

4.4.4. Electrocardiogramme (ECG)

Il doit être effectué systématiquement dans le cadre du RAA. L'ECG retrouvé chez une personne atteinte de troubles cardiaques issus du RAA, montre des irrégularités au niveau de l'espace QT et l'intervalle PR.

L'intervalle QT correspond au temps de systole ventriculaire (contraction ventriculaire), débutant à l'excitation du ventricule, et se terminant à la relaxation des ventricules (Sende 2016). Cet intervalle à une durée inférieure ou égale à 0,44 secondes (« Terminologie et normes » 2016).

L'intervalle PR correspond à la durée entre le début de l'activation de l'oreillette, et la contraction du ventricule. Cette durée varie de 0,12 à 0,23 secondes (« Terminologie et normes » 2016).

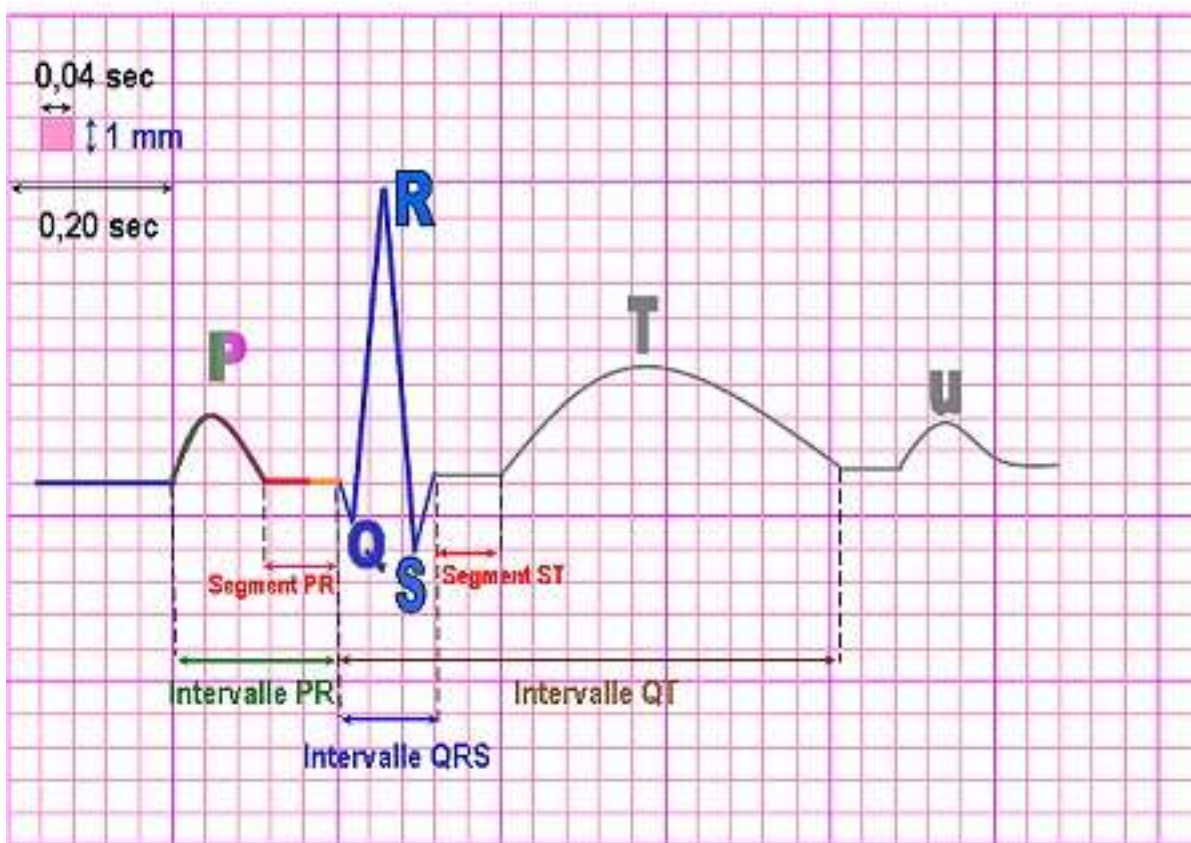


Figure 23 : Schéma d'une onde d'un ECG normale

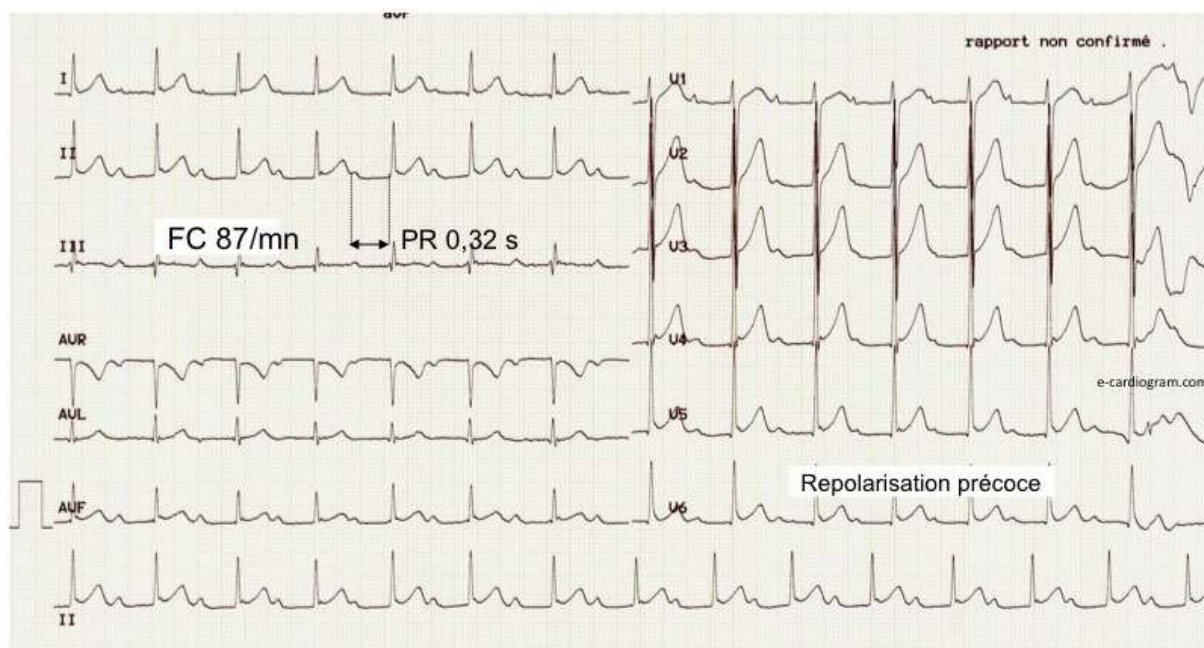
(« ÉLECTROCARDIOGRAMME » 2016)

La figure 23 nous montre une onde normale.

Les Docteurs Sevket Balli et al. ont présenté une étude concernant l'analyse du rythme et de la conduction cardiaque chez les patients atteints de RAA. Les 2 moyens d'étude à leur disposition sont l'ECG et l'holter sur 24 heures. La principale atteinte fait partie des critères mineurs de Jones : une augmentation de l'intervalle PR. Ils ont aussi démontré une apparition de bloc de premier degré atrio-ventriculaire (BAV) (Balli et al. 2013). Le BAV de premier degré est défini comme un retard de conduction de l'influx nerveux entre les oreillettes et les ventricules, sans qu'aucune impulsion auriculaire ne soit empêchée d'atteindre les ventricules (figure 24).

Les intervalles QT et PR sont prolongés et les auteurs ont noté une corrélation entre ces 2 intervalles. Cette étude a mis en évidence des contractions ventriculaires et supraventriculaires prématurées, ainsi qu'une régurgitation valvulaire (mitrale et/ou valvulaire) chez certains patients. Cependant, ces anomalies de rythme et de conduction ne sont pas forcément pathologiques (présence de patients asymptomatiques). Un allongement de l'espace PR est synonyme d'atteinte myocardique. Un aplatissement de l'onde T montre une atteinte péricardique.

Bloc AV du 1er degré



Le BAV1 prédispose à la survenue de FA et aux troubles conductifs plus sévères

Tc2a4Bav1Repolprecoce.jpg

Figure 24 : Schéma d'un bloc atrio-ventriculaire

(Taboulet 2016)

Ce bloc auriculo-ventriculaire peut mener à la fibrillation auriculaire : contraction anarchique du myocarde atrial.

Des épisodes de torsades de pointes ont été décrits, lorsque le patient présentait un allongement de l'espace QT prolongé dans le temps. Les torsades de pointes sont des accélérations de la contraction ventriculaire, menant à une accélération du rythme cardiaque.

La surveillance s'effectue par ECG tous les 2 ans chez les enfants en post-crise, et tous les 5 ans chez les adultes en post-crise. Ces ECG sont effectués plus tôt si une cardiopathie est détectée.

4.4.5. Imagerie

L'échocardiographie Doppler n'est pas utilisé pour le diagnostic, mais plutôt en confirmation du diagnostic et en description précise de l'atteinte. Elle procure une description anatomique des lésions des enveloppes cardiaques. On peut y voir les épanchements des feuillets cardiaques, ainsi que leurs conséquences hémodynamiques. On recherche essentiellement une sténose mitrale (rétrécissement mitral), une régurgitation de la valve aortique pathologique, une régurgitation de la valve mitrale pathologique, ou encore des troubles morphologiques des 2 valves (Mirabel et al. 2015). Cette échocardiographie peut déterminer la cause de la valvulopathie : un épaissement valvulaire, une diminution de mouvement de la valve mitrale, des problèmes de cordage ou encore des dilatations de cavités. Cette technique d'imagerie peut aussi mettre l'accent sur des épanchements péricardiques (Gewitz et al. 2015).

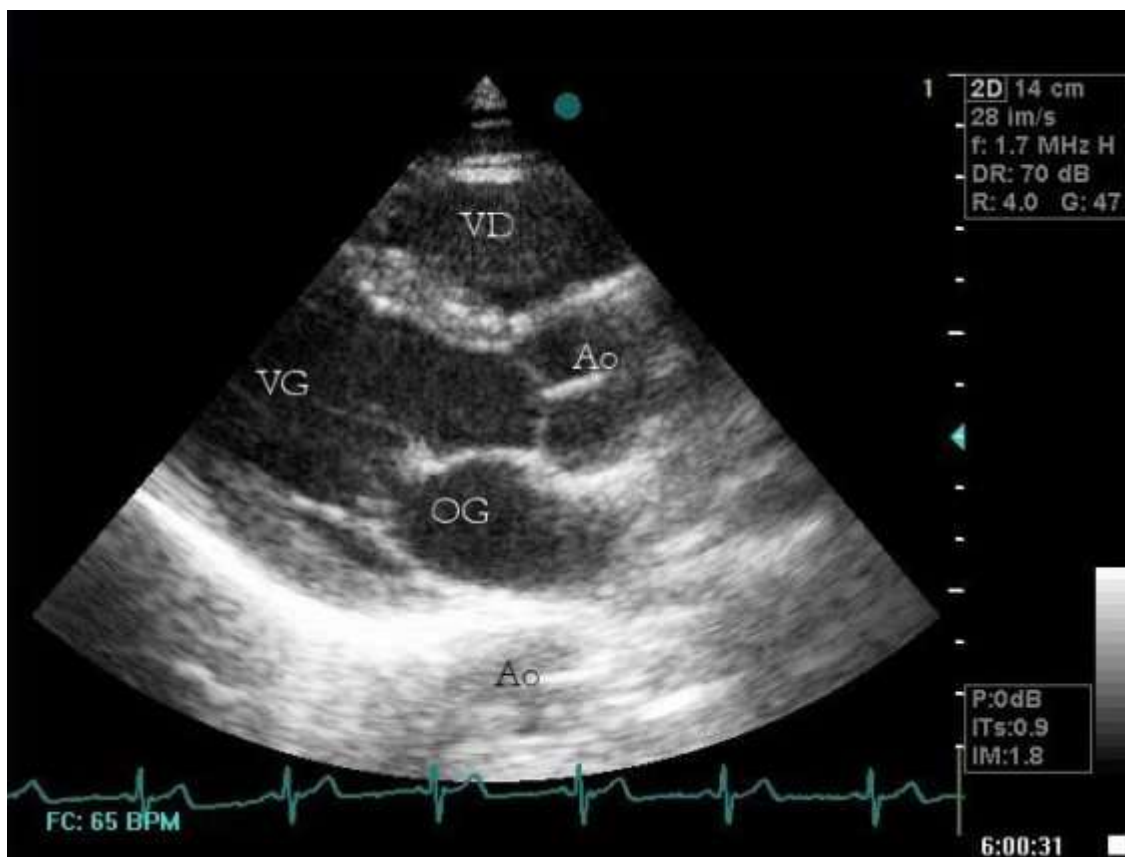


Figure 25 : Photo d'un échocoeur trans-thoracique (ETT) normal (VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; OG : oreillette gauche ; Ao : aorte)

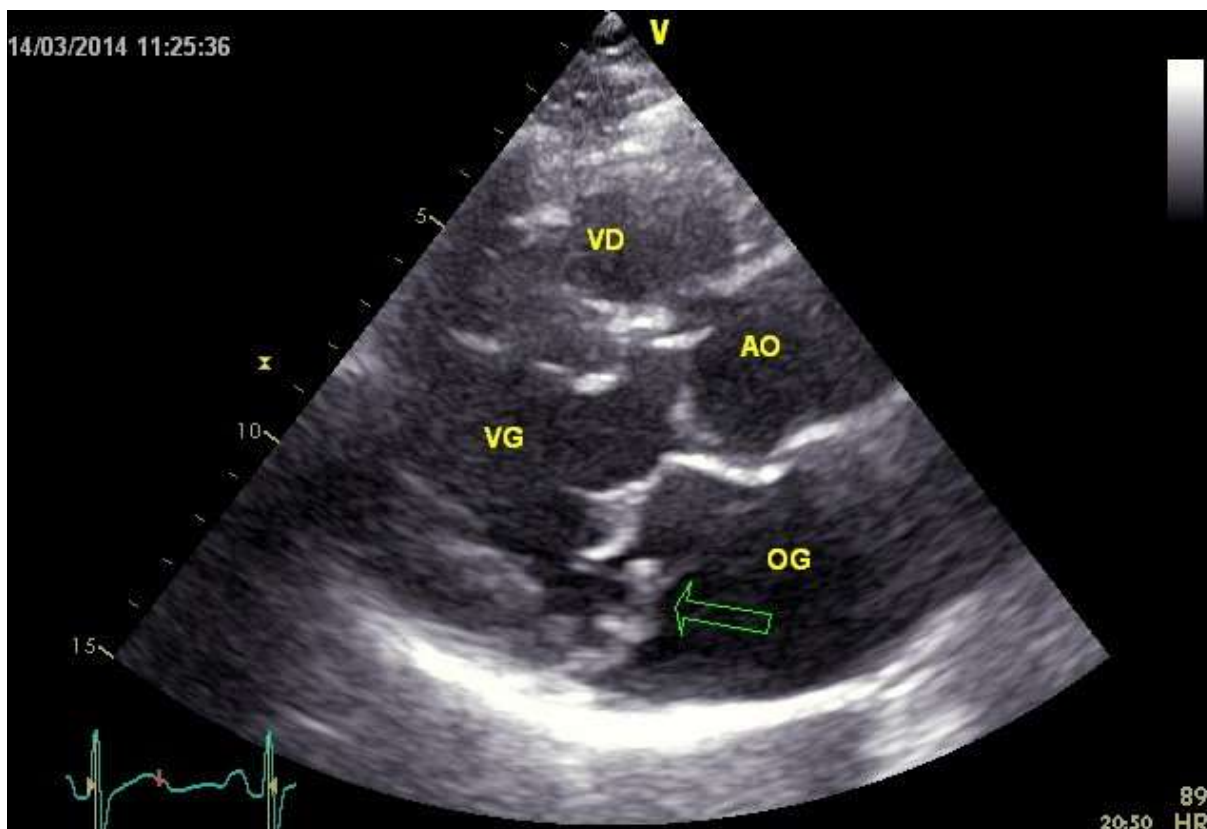


Figure 26 : Photo d'un ETT pathologique (VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; OG : oreillette gauche ; Ao : aorte)

On peut voir en figure 26, une éversion d'un feuillet de la valve mitrale dans l'oreillette gauche (Edvard 2015).

La radiographie du thorax permet d'évaluer la taille des cavités cardiaques. En cas d'insuffisance mitrale légère, la radio peut être normale (figure 27). Lors d'une atteinte plus importante, on peut observer une dilatation des cavités gauches. Plus généralement, les radios mettent en évidence les possibles déformations cardiaques : on peut retrouver une cardiomégalie due à la myocardite ou à la péricardite (figure 28).



Figure 27 : Radiographie de face : le cœur a une taille normale

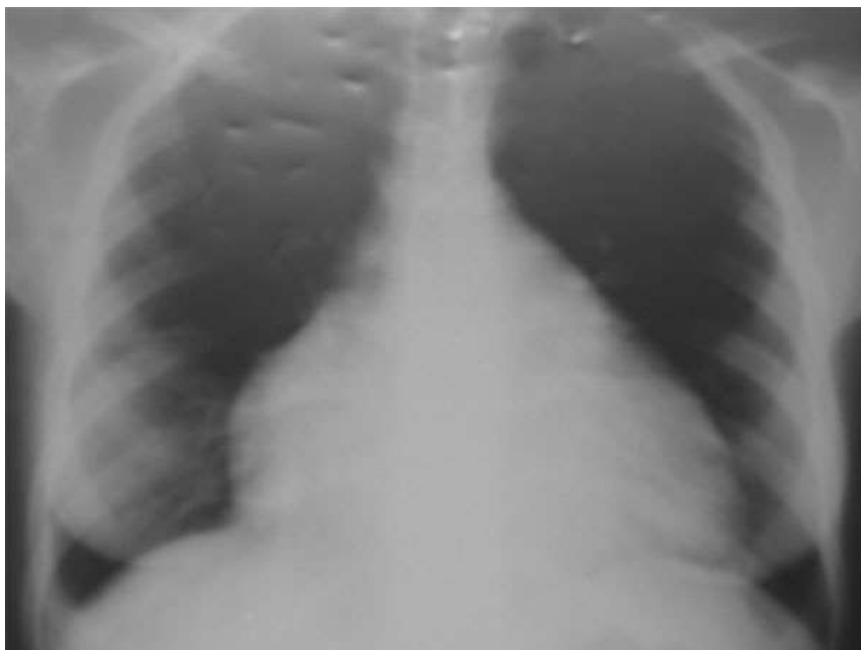


Figure 28 : Radiographie du thorax : le patient présente une cardiomégalie

4.4.6. Confusions

Nous avons vu que le rhumatisme articulaire aigu est une pathologie relativement difficile à diagnostiquer, d'où la liste importante des symptômes relevés dans les critères de Jones. La maladie n'a pas une physiopathologie unique, mais elle s'exprime par une combinaison de symptômes, différente d'un individu à l'autre. Selon ces combinaisons, il peut y avoir une confusion dans les diagnostics (Zaouali, Drissa, et Boussaada 2004) :

- **la maladie de Still :** il s'agit d'une arthrite débutant en moyenne avant l'âge de 16 ans. Elle se déclare généralement sans fièvre et peut être accompagnée d'une uvéite. Dans sa forme dite « systémique », la maladie se déclare par une forte fièvre, une éruption cutanée associée à une rate hypertrophiée, et parfois une inflammation du péricarde.
- **l'arthrite septique :** elle se développe suite à une infection d'une plaie ouverte, soit depuis un foyer infectieux situé à distance. L'articulation se gonfle, devient rouge et chaude, et peut entraîner de la fièvre.
- **le LED (Lupus érythémateux disséminé) :** c'est une maladie auto-immune touchant plusieurs organes. Les symptômes sont, entre autres, fièvre, arthrite, érythème du visage en ailes de papillon ou en masque de loup, atteinte rénale, crise convulsive, troubles cardiovasculaires. On retrouve des anticorps anti-ADN natif et anti-nucléaires dans cette pathologie d'évolution lente.
- **la spondylarthrite ankylosante :** c'est une atteinte articulaire vertébrale (principalement les articulations sacro-iliaque et du rachis). La douleur est principalement ressentie la nuit, et le matin au réveil. Les articulations des membres sont rarement touchées.
- **la maladie de Lyme :** la bactérie *Borrelia burgdorferi* est inoculée dans l'organisme par une tique. Cela provoque une éruption cutanée migrante, une possible arthrite, et dans les cas les plus graves, des atteintes neuro-méningées.
- **la PAR (polyarthrite rhumatoïde) :** c'est une maladie auto-immune. Les atteintes prédominantes sont celles des articulations des membres. Il y a surproduction de la synoviale des articulations, ce qui provoque gonflement et déformation des articulations. A long terme, la pathologie peut atteindre d'autres tissus tels que les tendons, la peau, le péricarde.
- **l'endocardite d'Osler :** c'est une inflammation de l'endocarde, chez des patients présentant une atteinte des valvules cardiaques. Les symptômes associent fièvre, fatigue, douleurs articulaires. La palpation met en évidence une splénomégalie. On peut retrouver aussi des signes cutanés comme le faux panaris d'Osler ou un purpura.
- **la dystrophie valvulaire :** c'est une modification de structure valvulaire. Il s'agit plus d'un symptôme que d'une pathologie. Elle peut être due à une dégénérescence valvulaire, ou suite à une infection.

De plus, le délai d'apparition variable du RAA n'aide en rien son diagnostic. Une des principales difficultés des médecins est de faire le lien entre une angine plus ancienne (parfois non déclarée par le patient) et les symptômes.

4.5. Cas particulier de la femme enceinte

Nous avons évoqué ce qu'il se passait chez une personne adulte ou un enfant. Pour une femme enceinte, le danger est accru car la grossesse peut empirer tout problème cardiaque existant, et par conséquent la santé de la patiente et de son bébé est menacée. La grossesse induit plusieurs changements :

- une augmentation de la fréquence cardiaque et de la volémie
- une augmentation du débit cardiaque
- une baisse des résistances valvulaires

Dans certains cas, c'est lors de la grossesse que les cardiopathies sont détectées. Les problèmes valvulaires non détectés deviennent visibles aussi à ce moment. L'idéal étant que ces cardiopathies soient détectées avant la grossesse, pour prévenir et/ou limiter les complications.

4.6. Possible susceptibilité individuelle

Par delà tous les mécanismes utilisés par le streptocoque pour infecter l'organisme humain et échapper au système immunitaire, certains chercheurs planchent sur une autre hypothèse permettant d'expliquer la virulence de la bactérie. Il semblerait qu'il y ait un lien entre certains allèles du chromosome 6, et la survenue de la pathologie (Eapen 2011).

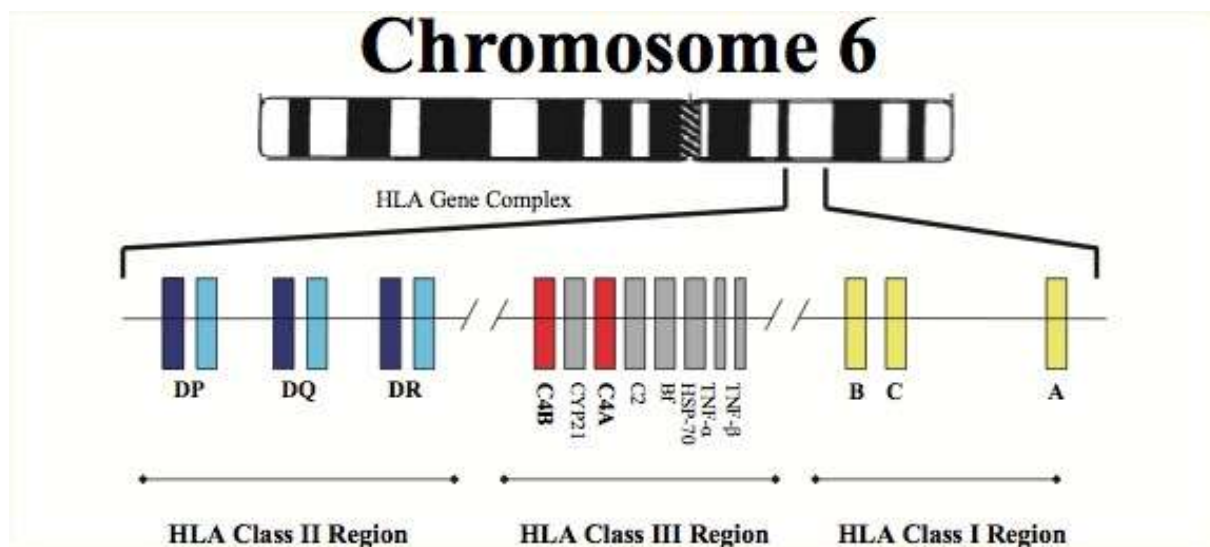


Figure 29 : Schéma du chromosome 6 et de sa région de codage du système HLA

C'est le bras court du chromosome 6 (figure 29) qui code le système HLA (Human Leucocyte Antigen). Ce système est aussi appelé CMH. Ces gènes HLA sont classés en 3 groupes : classe I, classe II et classe III. Les molécules HLA de classe I sont exprimées par toute cellule nucléée, et sont responsables de la présentation des antigènes viraux et bactériens aux lymphocytes T cytotoxiques. Les molécules HLA de classe II servent à présenter l'antigène aux lymphocytes T

helper, provoquant la stimulation et la production d'anticorps par les lymphocytes B. Les molécules HLA de classe III sont des protéines impliquées dans le système immunitaire (par exemple, on y retrouve la protéine C4 du complément).

Une des hypothèses serait que les patients subissant des mutations des gènes HLA de classe III, produiraient des protéines de complément défectueuses, et par conséquent le complexe d'attaque membranaire pourrait ne plus se former correctement, et la bactérie perdurerait dans l'organisme atteint.

Mais les scientifiques se focalisent plutôt sur une autre mutation du chromosome 6, celle qui toucherait les gènes HLA de classe II. Une mutation au niveau de ces gènes provoquerait une surproduction de protéines de présentation de l'antigène. Ajoutée à la capacité de « super-antigène » de *S. pyogenes*, on se retrouve avec une surproduction d'anticorps dû à une plus grande fixation de la bactérie aux protéines T : cette production en masse d'anticorps serait à l'origine de la destruction des tissus (comme vu précédemment au paragraphe 3.4. Induction d'auto-anticorps).

Les chercheurs ont recensé les patients présentant un RAA dans certaines ethnies, et ont comparé leurs allèles au niveau du bras court du chromosome 6. Leurs résultats dénotent une grande proportion d'allèle HLA-DR4, HLA-DR2 chez les caucasiens, HLA-DR1 et HLA-DRW6 chez les sud-africains. (Chakravarty, Zabriskie, et Gibofsky 2014) L'allèle HLA-DR7 est celui retrouvé chez les patients atteints de RAA dans le monde entier. (Martin et al. 2015) (Olivier 2000) Le fait de retrouver un de ces gènes n'a rien d'absolu par rapport à la maladie : on n'attrape pas obligatoirement un RAA en possédant ce génome. Mais ils auraient plus de chance de développer la maladie.

Le tableau IV répertorie les gènes HLA associés avec le RAA.

Tableau IV : Gènes HLA associés avec le RAA (RHD = Rheumatic Heart Disease, ou cardiopathie rhumatismale ; RF = Rheumatic Fever ou RAA sans symptôme cardiaque)

Locus		Effect size	Country (ethnicity)	Diagnosis
<i>Class I genes</i>				
A locus	A19	RR 2.39	Kashmir	RHD
	A33	-	North India	RF/RHD
	A10	-	Turkey	RF
B locus	B5	OR 3.46	Egypt	RHD
	B5	RR 0.19	Kashmir	RHD
	B14	RR 0.17	Martinique	RF
	B35	-	Turkey	RF
	B35	RR 2.33	Martinique	RF
	B16	RR 3.39	Turkey	RHD
	B42	RR 0.12	Martinique	RF
	B51	-	Turkey	RHD
	Cw*5	-	Turkey	RHD
<i>Class II genes</i>				
<i>DR locus</i>				
DR1		RR 5.2	South Africa (non-Caucasian)	RHD
		RR 3.12	Martinique	RF
		-	Brazil (Mulatto)	SC
DR2 (DR15, DR16)	DRB1*01	-	Turkey	RHD
		OR 0.42	Uganda	RHD
		RR 3.86	USA (non-Caucasian)	RF
		-	North India	RF/RHD
DR3 (DR17, DR18)		-	North India	RHD
		RR 0.3	North India	RHD
		-	North India	RF/RHD
		RR 2.3	North India	RHD
DR4		RR 3.14	Turkey	RHD
		RR 3.55	USA (Caucasian)	RF
		relative odds = 2.3	USA (Caucasian)	RHD
		RR 2.74	Kashmir	RHD
		RR 3.27	Kashmir	RHD
		RR 13.6	Saudi Arabia (Arab)	RF/RHD
		-	Turkey	RF
	DR*04-02	-	Egypt	RHD
	DRB1*04▼	OR 0.42	Turkey	RF
		RR 0.38	Turkey	RHD
DR5 (DR11 and DR12)		-	Turkey	RF/RHD
		OR 0.33	Mexico	RHD
	DRB1*11	OR 0.42	Turkey	RHD
	DR11-05-DQ7	-	Taiwan	RHD
DR6 (DR13 and DR14)		OR 3.31	Uganda	RHD
		RR 2.6	South Africa (non-Caucasian)	RF/RHD
		relative odds = 0.19	USA (Caucasian)	RHD
	DRB1*06	OR 0.18	Latvia	RHD
	DRB1*13	OR 5.69<	Turkey	RHD
		RR 2.69	Turkey	RHD
		RR 3.8	Brazil (Caucasian/Mulatto)	RF/RHD
		RR 2.4	Brazil (Caucasian)	RF/RHD
	DRB1*07	OR 2.78	Turkey	RHD
	DRB1*07	OR 2.5	Egypt	RHD
DR7	DRB1*07	OR 1.76	Pakistan	RHD
	DRB1*0701	OR 4.18	Latvia	RHD
	DR *10-0101	OR 5.75	Egypt	RHD
		OR 4.3	USA (Caucasian)	RF
DR10		OR 3.9	Mexico	RHD
		OR 5.3	Mexico	RHD
	DRB1*1602	OR 33<	Turkey	RHD
	DRB5	OR 2.66<	Turkey	RHD
DR51		RR 4.2	Brazil (Caucasian/Mulatto)	RF/RHD
DR52		-	Brazil	RF/RHD
DR53		-		
<i>Allogeneotype TagI DR 13.81 kb</i>				
<i>DQ locus</i>				
DQA1	DQA1*0101	RR 2.89	South China	RF/RHD
	DQA1*0102	RR 0.106	South China	RF/RHD
	DQA1*0103	OR 0.44	Egypt	RHD
	DQA1*0104	RR 2.82	Japan	RHD (MS)
	DQA1*0201	OR 1.93	Egypt	RHD
	DQA1*03	OR 0.462	Turkey	RF
	DQA1*0401	OR 3.31	Latvia	RF/RHD
	DQA1*0501△	-	Mexico	RHD
	DQB1*0302 DQB1*0302	OR 3.13	Latvia	RHD
	DQB1*0401	OR 4.33	Latvia	RHD
	DQB1*0501	OR 0.26	Latvia	RHD
	DQB1*05031	RR 3.23	Japan	RHD (MS)
	DQB1*0602-8	OR 0.4	Latvia	RHD

4.7. Rechute

Nous avons vu précédemment que la maladie était provoquée par le SGA, qui est classé généralement en fonction de sa protéine M. Nous avons aussi souligné qu'il n'y avait pas un seul et unique streptocoque générant un RAA.

Une fois infecté par le streptocoque pathogène, l'individu développant une angine et/ou un rhumatisme articulaire, produit des anticorps dirigés contre la protéine M de cette bactérie. Cependant, ces anticorps sont spécifiques du type M du streptocoque. Ils protégeront d'une attaque future d'un streptocoque du même sérotype. Lorsque l'individu est exposé à un streptocoque d'un autre sérotype, son système immunitaire ne le protégera pas ; ainsi, son organisme peut être à nouveau infecté par la bactérie.

Pour les personnes atteintes précédemment de RAA, il y a donc une possibilité de rechute. Les symptômes sont alors identiques à une première crise de rhumatisme articulaire aigu.

Le danger réside chez les personnes ayant développé une pathologie cardiaque. Si la rechute n'est pas traitée à temps, elle peut empirer les pathologies pré-existantes, ou en créer d'autres qui s'ajouteront aux précédentes. Dans les cas les plus graves, la rechute peut être fatale.

4.8. Epidémiologie

4.8.1. Généralités

L'incidence du RAA est maximale chez les enfants entre 5 et 15 ans (Olivier et al. 1999) ; elle diminue passé l'âge de 35 ans ; elle est très faible avant 4 ans (« Streptocoques - Encyclopédie médicale - Medix » 2016) et après 40 ans. Il n'existe aucune explication qui justifierait l'atteinte de personnes de cette tranche d'âge plutôt qu'une autre. Certains facteurs augmentent la probabilité d'attraper la maladie :

- forte promiscuité entre population
- mauvaises conditions d'hygiène
- une difficulté d'accès aux soins

Le tableau V, de la World Heart Federation résume les effets des déterminants environnementaux et des systèmes de santé sur le RAA.

Tableau V : Tableau résumant les effets de l'environnement et du système de santé sur la prise en charge du RAA

Déterminants	Effets	Impact sur l'ampleur des RAA & CRC
Facteurs Socio-économiques & environnementaux 1. Pauvreté 2. Mauvaise nutrition 3. Surpeuplement 4. Bas standard d'habitat.	1. Propagation rapide des souches de Streptocoque du Group A 2. Difficultés d'accès aux soins de santé	1. Incidence plus élevée des pharyngites aiguës à streptocoque et des complications 2. Incidence plus élevée de RAA et de sa récurrence.
Facteurs liés au système de Santé: 1. Insuffisance de ressources pour les soins de santé 2. Niveau insuffisant de connaissance de la maladie chez les agents de santé 3. Niveau insuffisant de sensibilisation sur la maladie au sein de la communauté.	1. Diagnostic et traitement inappropriés des pharyngites à Streptocoque 2. Diagnostic manqué ou tardif du RAA 3. Administration inappropriée de la prophylaxie secondaire.	1. Incidence plus élevée de RAA et de sa récurrence 2. Diagnostic manqué du premier épisode de RAA. 3. Administration inappropriée de la prophylaxie secondaire 4. Taux plus élevé de récurrence de RAA avec atteinte valvulaire cardiaque plus fréquente et plus sévère. 5. Taux plus élevé d'hospitalisations répétées et de chirurgie valvulaire cardiaque coûteuse.

(World Heart Federation 2008)

L'arrivée des antibiotiques et des conditions de vie améliorées ont réduit considérablement la prévalence du RAA dans les pays industrialisés. Dans les pays en développement, en revanche, la pathologie reste bien présente.

On dénote environ 350 000 décès par an dus au RAA (World Heart Federation 2008).

4.8.2. Chiffre en France

Cette maladie est difficile à évaluer en France, car la pathologie a quasiment disparu. Nous pouvons tout de même chiffrer l'incidence de *Streptococcus pyogenes* en France, sans pour autant qu'il ne provoque la maladie. Ce streptocoque arrive en 3^{ème} position des infections invasives pédiatriques, après le pneumocoque et le streptocoque du groupe B.

Le réseau EPIBAC de l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) s'occupe de l'épidémiologie des infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* et *Streptococcus pyogenes* en France. Nous tirerons les incidences de leurs bulletins épidémiologiques.

Tableau VI : Incidence des infections au RAA classées par années

ANNEE	Incidence pour 100 000 habitants	Age de la population
1980	0,5	Tout âge
1991	1,25	Tout âge
1995	0,08	Enfant
1996	0,14	Enfant
1997	0,15	Enfant
1999	0,93	Tout âge
2005	4,5	Plus de 65 ans
2005	1,5	Tout âge
2014	2,2	Tout âge
2015	6,3	Plus de 65 ans

Le tableau VI nous montre les incidences d'infections invasives au SGA en fonction des années. Globalement, nous pouvons remarquer que l'incidence augmente (Filleron et al. 2010). Cependant, ces données ne sont pas exploitables dans notre sujet, car nous ne connaissons pas la proportion des RAA.

4.8.3. Dans le reste du Monde

Nous avons utilisé des données issues de registres nationaux de la santé, et de surveillances prospectives de maladies. Les études ont inclus des données provenant de l'hôpital et de clinique ; elles ont pris en compte les entrées pour rhumatisme articulaire aigu, ainsi que celles pour cardiopathies rhumastismales (Seckeler et Hoke 2011).

4.8.3.1. RAA

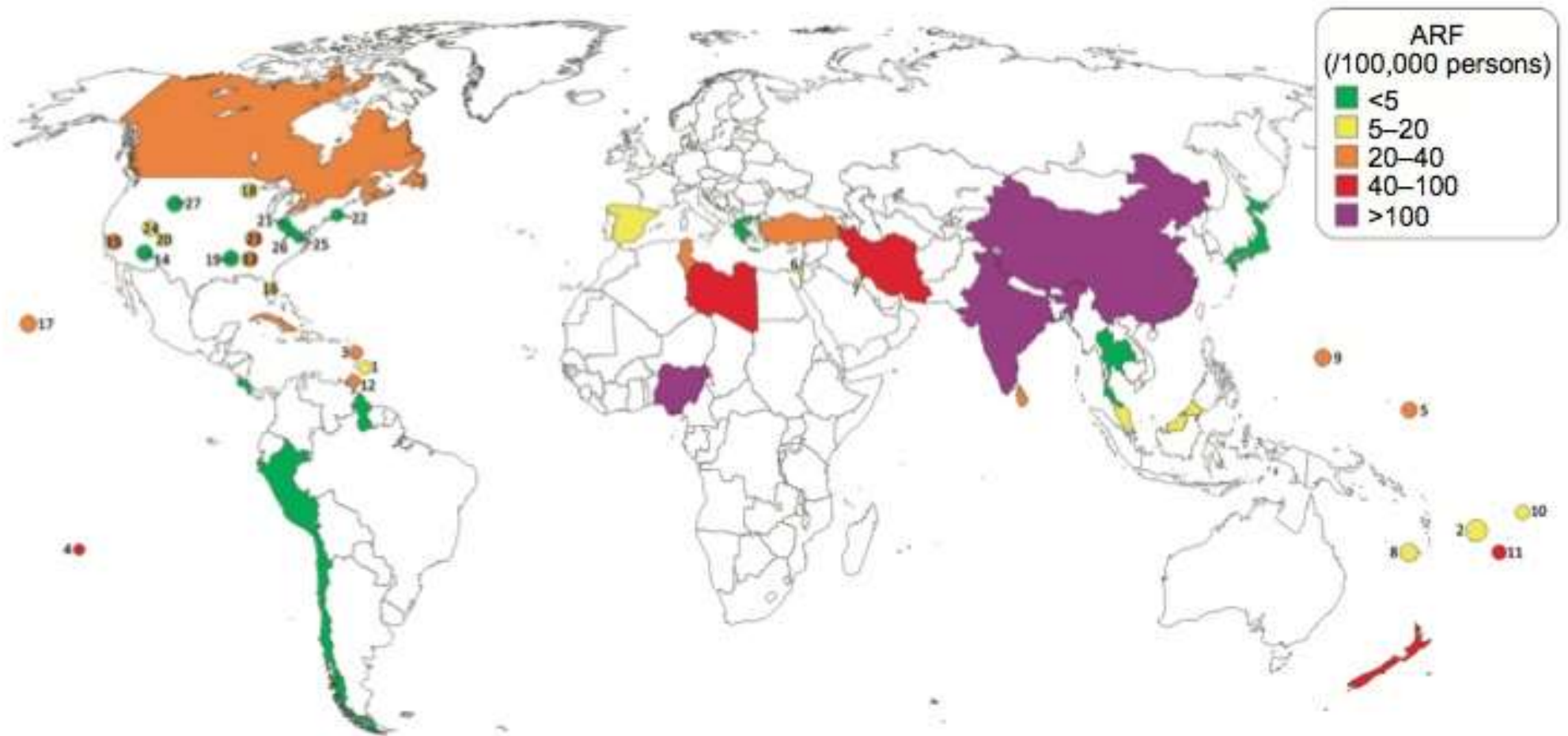


Figure 30 : Carte montrant l'incidence du RAA de 1970 à 1990

Cette carte montre l'incidence de l'ARF (Acute Rheumatic Fever) ou du RAA de 1970 à 1990.

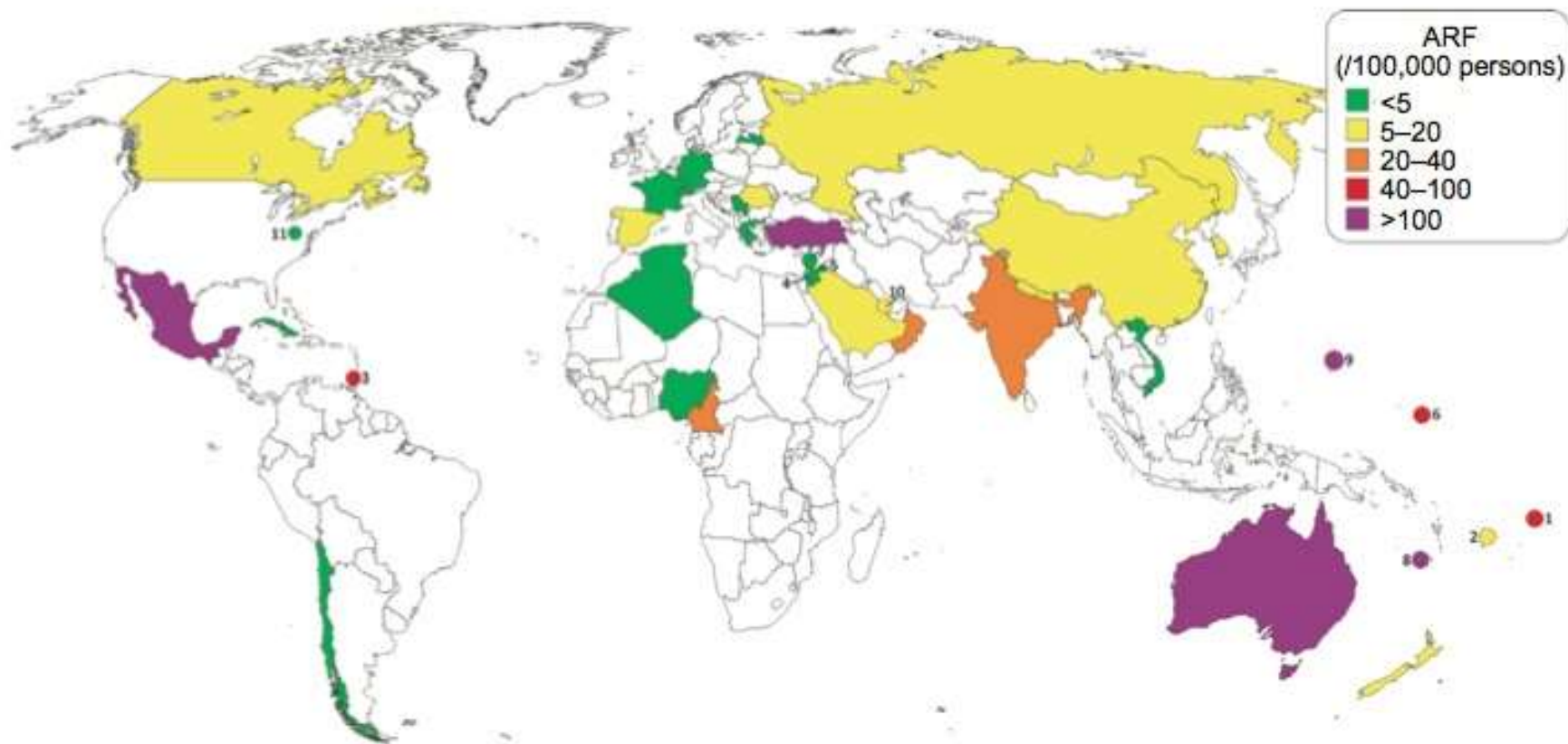


Figure 31 : Carte montrant l'incidence du RAA de 1991 à maintenant

Cette carte montre l'incidence de l'ARF de 1991 à maintenant.

4.8.3.2. Cardiopathie rhumastismale

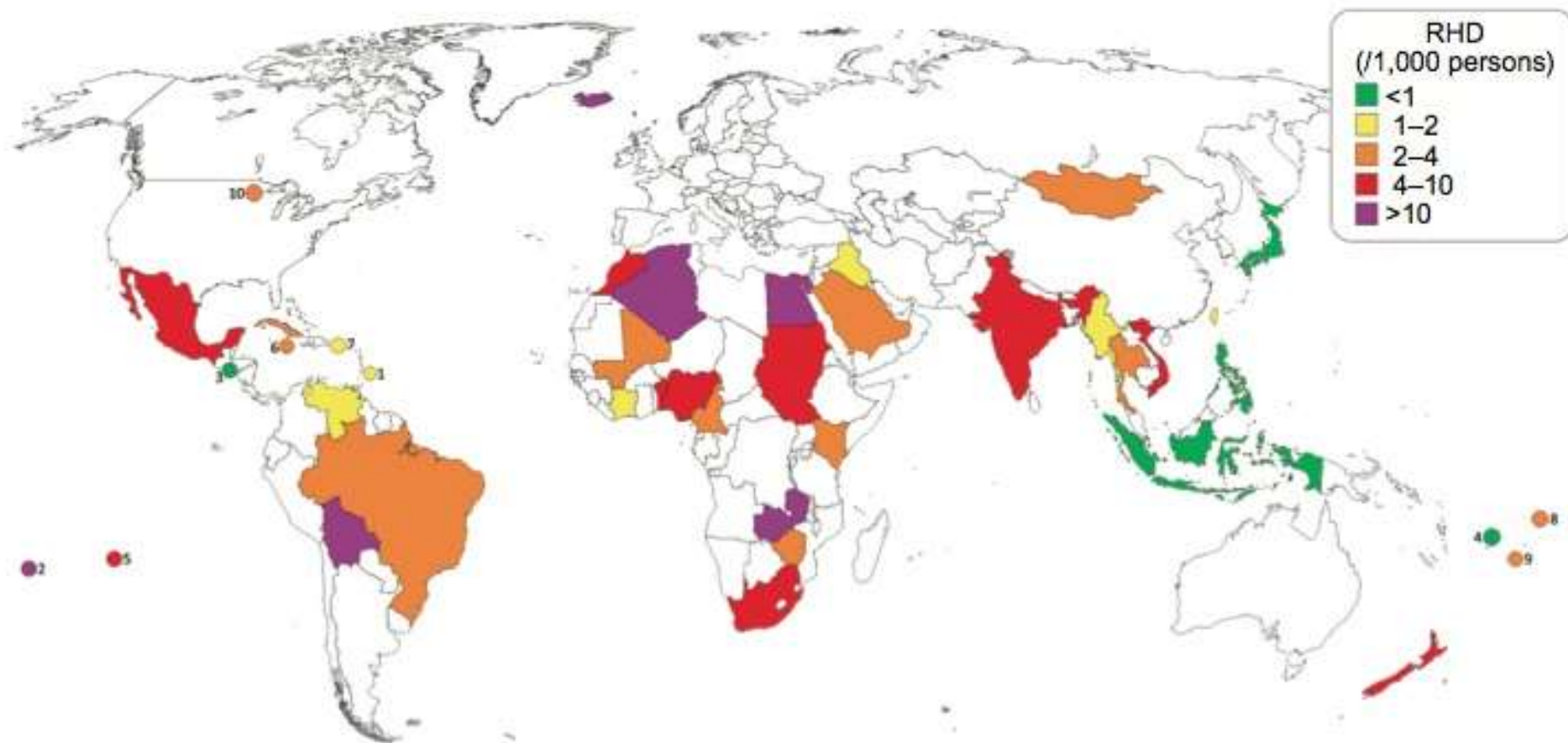


Figure 32 : Carte montrant la prévalence des cardiopathies rhumatismales de 1970 à 1990

Cette carte montre la prévalence des cardiopathies rhumatismales de 1970 à 1990.

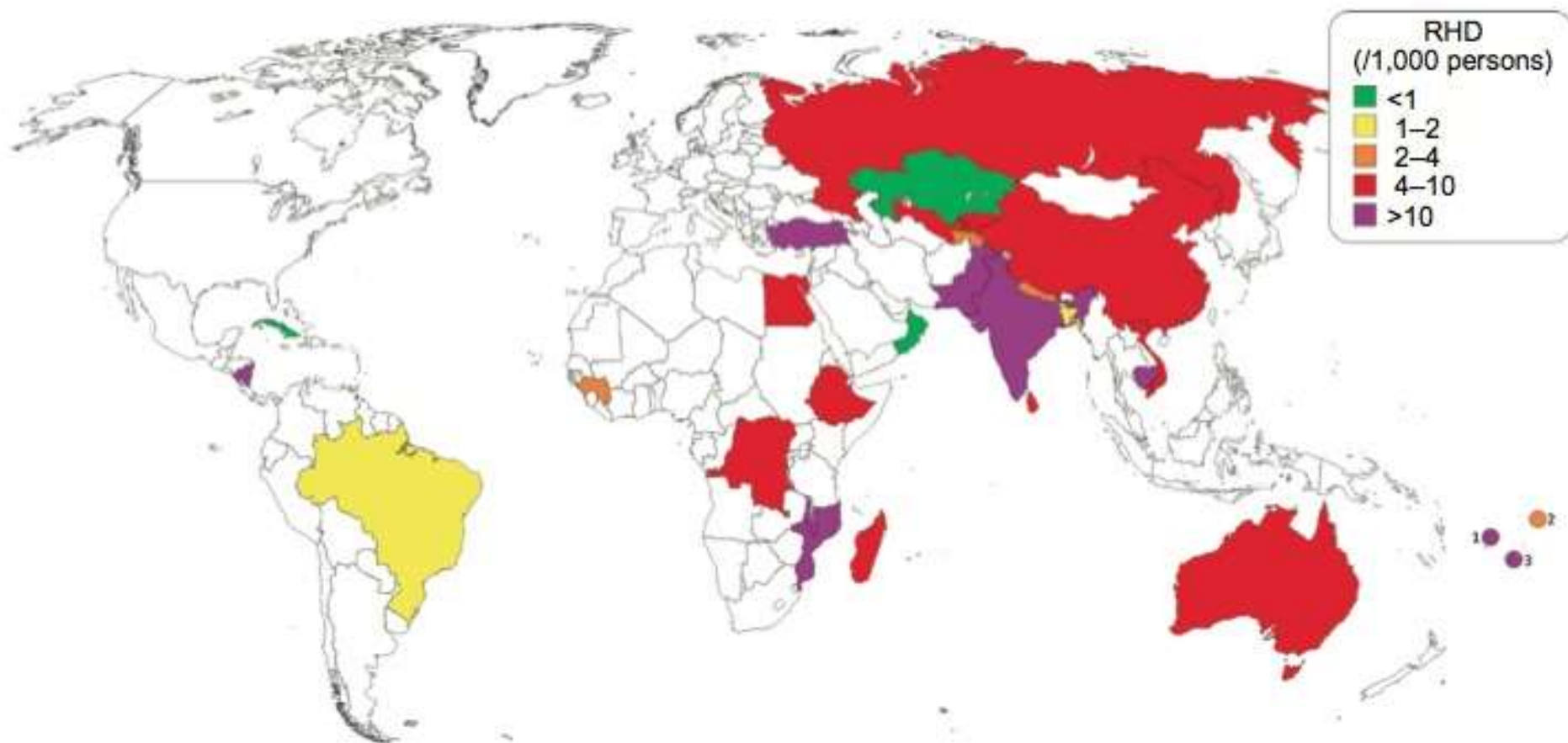


Figure 33 : Carte montrant la prévalence des cardiopathies rhumatismales de 1991 à maintenant

Cette carte nous montre la prévalence des cardiopathies rhumastimales de 1991 à aujourd'hui

Avec le temps, l'incidence du RAA augmente en Russie, en Europe, au Mexique et en Australie, mais diminue au Canada, en Inde, en Chine et en Afrique. Pour les cardiopathies rhumatismales chroniques (CRC), la prévalence augmente en Russie, en Asie et en Australie, mais elle diminue en Amérique du SUD.

4.8.3.3. Caractères généraux

Si l'on se base sur l'ensemble du XXème siècle, la tendance du RAA diminue. L'amélioration des conditions de vie en général, et l'usage d'antibiotiques pour traiter les angines, y ont fortement contribué. Selon des estimations datant de 1994, il y aurait 12 millions de personnes souffrant de rhumatisme articulaire, dont 3 millions de personnes nécessitant des hospitalisations répétées dues à l'insuffisance cardiaque.

Le sexe n'influe pas sur la pathologie : elle touche autant les hommes que les femmes.

Les fréquences et localisations des manifestations (symptômes) du rhumatisme articulaire aigu sont pratiquement les mêmes selon les régions.

Tableau VII : Pourcentage des atteintes du RAA en fonction de la localisation des patients

WHO region	Males	Recurrences	Major criteria					Minor criteria				
			Carditis	Arthritis	EM	Chorea	Nodules	Arthralgia	Fever	↑ PR	ESR	ASO
The Americas	54.7%	22.0%	52.8%	64.4%	7.8%	15.3%	3.8%	40.9%	63.9%	23.3%	84.2%	79.4%
Europe	54.7%	7.9%	62.0%	65.7%	5.5%	12.3%	8.0%	43.1%	68.9%	26.3%	81.5%	78.3%
Africa	50.1%	17.9%	63.3%	48.9%	1.7%	8.8%	4.8%	55.5%	35.4%	22.7%	52.9%	48.7%
Eastern Mediterranean	54.4%	27.9%	60.3%	63.5%	2.8%	8.0%	1.6%	34.5%	74.8%	20.3%	90.5%	86.9%
Western Pacific	48.2%	22.6%	67.5%	54.3%	11.0%	11.7%	1.5%	35.1%	68.4%	24.7%	91.0%	72.3%
Southeast Asia	57.4%	33.9%	66.0%	46.0%	0.8%	15.4%	4.4%	45.5%	71.3%	28.9%	71.9%	60.9%
All	53.7%	21.9%	59.5%	59.3%	5.9%	12.9%	3.7%	40.7%	65.6%	24.1%	81.4%	75.3%

Le tableau VII reprend les informations utilisées pour les cartes d'incidence de RAA et cardiopathies rhumatismales. Il recense le pourcentage d'atteintes en fonction des régions de la WHO (World Heart Organization). (EM) érythème marginé (↑PR) augmentation de l'intervalle PR (ESR) augmentation de la vitesse de sédimentation (ASO) titre élevé des anticorps anti-streptolysine O (Recurrences) Rechute.

5. Traitement du RAA

Le RAA est une pathologie qui peut se résorber d'elle même sans traitement, au bout de 3 mois. Cependant, dans certains cas, un traitement médicamenteux est nécessaire. Et les symptômes peuvent disparaître en 1 à 2 semaines.

Nous allons aborder le traitement du RAA par ordre chronologique d'apparition, c'est-à-dire tout d'abord les traitements de la crise, puis le traitement de la rechute, pour ensuite terminer sur les préventions primaires et secondaires du RAA. Dans ce chapitre, nous ne commenterons pas le traitement de l'angine streptococcique.

5.1. Traitement de la crise

La littérature a démontré que la médication efficace en cas de crise, contient 2 types de médicaments, quel que soit le degré d'atteinte de la pathologie. Tout d'abord un antibiotique pour combattre le (ou les) foyer(s) infectieux, puis un anti-inflammatoire pour limiter les douleurs articulaires. Concernant le coeur, cela dépend du degré d'atteinte des tissus et des valves cardiaques. Si la valvulopathie est trop développée, le patient aura recours à une opération chirurgicale, visant à changer cette valve. Si l'atteinte est moindre, la médication se limitera à traiter l'insuffisance cardiaque qui en découle. Enfin, les manifestations choréiques seront soulagées par l'administration de neuroleptiques.

Pour le traitement antistreptococcique, on utilisera préférentiellement la pénicilline G ou V car le SGA y est très sensible (Vachée et al. 2009). En seconde intention, on utilisera l'érythromycine, voire la ceftriaxone. La pristinamycine peut être utilisée car le streptocoque n'y présente pas de résistance (Uzma, Noor-us-Saba, et Ali Abbas 2005).

Cas particulier : chez certains patients, la pénicilline est associée à un aminoside, en dépit de la résistance qu'offre la bactérie aux aminosides : c'est une synergie. (« Beta lactamines (penicillines - céphalosporines) » 2016)

Tableau VIII : Traitement antibiotique de la crise de RAA (IM : intra-musculaire)

Médicaments	Dose	Mode d'administration	Durée de traitement
Pénicilline G	2 000 000 U/j	IM	10 jours
Pénicilline V	2 000 000 U/j	Per os	10 jours
Extencilline	1 200 000 U /j	IM	1 injection
Erythromycine	20 à 40 mg/kg/j sans dépasser 1 g	Per os	10 jours

(Zaouali, Drissa, et Boussaada 2004)

5.1.1. Antibiothérapie

5.1.1.1. Pénicilline V

a) Généralités

L'ORACILLINE® (Phénoxyméthylpénicilline) appartient au groupe des pénicillines naturelles du groupe V. Elle possède le même squelette que toutes les pénicillines, c'est-à-dire un cycle β -lactame associé à un cycle thiazolidine. (figure 34)

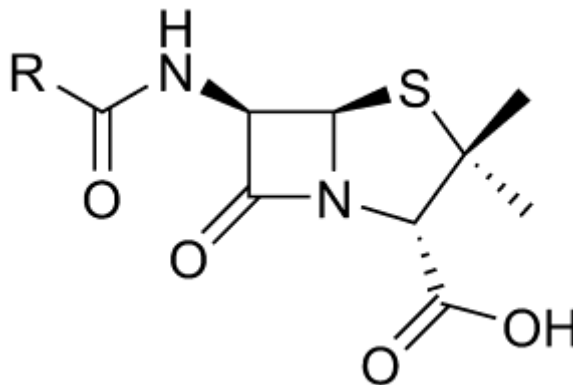


Figure 34 : Schéma d'une pénicilline

Pour l'ORACILLINE®, le groupement R est un groupement phénoxyméthyle. (voir figure 35)

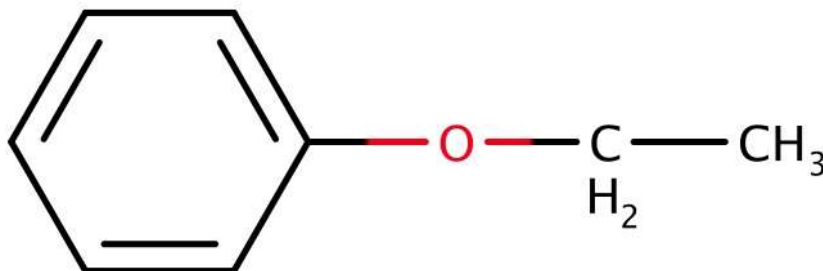


Figure 35 : Schéma du groupement R (phénoxyméthyle) pour l'ORACILLINE

C'est l'atome oxygène de cette fonction qui permet l'absorption digestive. Le médicament est stable en milieu acide.

Les pénicillines agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne. Ils se fixent sur les protéines fixant la pénicilline (PFP) et empêchent l'activité d'une transpeptidase, qui forme des ponts peptidiques entre les différentes molécules du peptidoglycane.

Cet antibiotique a un spectre d'action sur *Corynebacterium diphteriae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Fusobacterium nucleatum* et *Treponema vincentii*.

La biodisponibilité est de 55 à 60%. La prise du médicament au repas, diminue cette biodisponibilité, mais pas significativement. Le pic plasmatique est atteint rapidement, entre 30 et

60 min après ingestion. Il est métabolisé puis éliminé par les reins, et sa demi-vie est comprise entre 0,6 et 1 heure.

Cet antibiotique existe sous forme de comprimé à 1 million UI, ainsi que sous forme de solutions buvables de 250 000 UI/5 mL, 500 000 UI/5 mL et 1 000 000 UI/10 mL (*Vidal 2008: le dictionnaire*. 2008).

b) Posologie

Il est utilisé à un dosage de 1 MUI *per os* chez l'adulte et chez l'enfant, 2 fois par jour. Le traitement durera 10 jours. L'antibiotique peut être utilisé chez la femme enceinte.

c) Contre indications / effets indésirables

Il n'y a pas de contre-indication (CI) stricte (sauf l'allergie aux pénicillines), cependant il ne faudrait pas l'associer avec le méthotrexate : la pénicilline empêche la sécrétion tubaire du méthotrexate, donc une augmentation de sa concentration, et d'où une augmentation des effets et de la toxicité hématologique de ce médicament.

La phénoxyéthylpénicilline peut provoquer des manifestations allergiques, telles que fièvre, urticaire, œdème de Quincke, mais aussi des troubles digestifs. Il y a une possible survenue de réactions hématologiques réversibles comme l'anémie, thrombocytopenie, leucopénie et troubles de la coagulation. L'effet indésirable le plus fréquent est l'apparition d'exanthèmes cutanés.

5.1.1.2. Pénicilline G

a) Généralités

Elle est la seconde pénicilline naturelle : la benzylpénicilline. Celle-ci est dégradée par l'acidité gastrique, d'où l'impossibilité de l'administrer par voie orale.

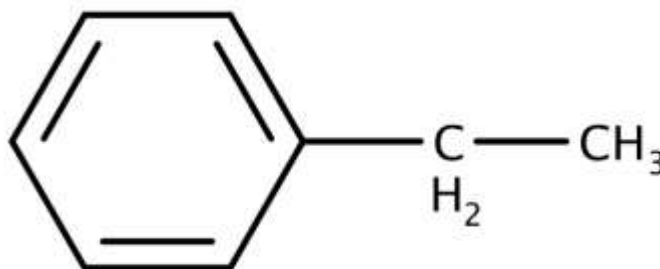


Figure 36 : Schéma du groupement R (benzyle) pour l'EXTENCILLINE

Ici, le groupement R est un groupement benzyle. (figure 36).

La benzylpénicilline a une très bonne diffusion tissulaire, on obtient un pic plasmatique en 15 à 30 minutes. Cependant, sa demi-vie étant très faible (30 minutes), une molécule de benzathine y est adjointe. La benzathine est une diamine utilisée pour prolonger l'action de l'antibiotique, comme dans la spécialité EXTENCILLINE®. Le pic plasmatique est obtenu alors en 13 à 24 heures, et

son élimination s'effectue en 3 à 4 semaines. En France, cette dernière n'est plus commercialisée en 2015. Il faudra passer par un rétrocession hospitalière pour avoir un équivalent, la SIGMACILLINA®.

La SIGMACILLINA® existe sous la forme d'une suspension injectable intramusculaire, en seringue pré-remplie : 1,2 MUI pour 2,5 mL.

C'est une spécialité à garder à une température comprise entre 2 et 8°C. Avant utilisation, il faut la laisser réchauffer pendant 2H, puis la ramener à température corporelle en la faisant rouler entre les mains pendant quelques minutes. Enfin, il faut bien agiter la seringue avant injection. (*Vidal 2008: le dictionnaire. 2008*)

b) Posologie

Dans le traitement du RAA chez l'adulte, il sera pratiqué 1 ou 2 injections de SIGMACILLINA® 1,2 MUI. Pour l'enfant, la dose de benzathine benzylpénicilline recommandée est de 600 000 UI à 1,2 MUI selon l'âge. La dose de 600 000 UI étant contraignante à obtenir, les médecins essayeront de trouver une alternative (érythromycine ou pénicilline V). L'antibiotique peut être utilisé chez la femme enceinte.

c) Contre indications / Effets indésirables

La SIGMACILLINA® est contre-indiquée en cas d'allergie (hypersensibilité) aux pénicillines et aux parahydroxybenzoates. Il est proscrit de l'administrer en voie IV, pour cause d'accident embolique grave, donc une administration exclusive en IM.

Le principal effet indésirable noté est l'apparition d'exanthèmes cutanés. Il ne faut pas l'associer au méthotrexate, pour les mêmes raisons que vues précédemment avec l'ORACILLINE®.

d) Bonnes pratiques d'administration

L'administration de l'antibiotique s'effectue avec une aiguille 23G. Le principal effet indésirable étant la douleur post-injection (Russell, Nicholson, et Naidu 2014), des stratégies ont été décrites pour lutter contre ce problème :

- réchauffer la seringue entre les mains jusqu'à température ambiante
- effectuer une pression de 10 secondes avec le doigt au site d'injection
- désinfecter la peau avec de l'alcool et la laisser sécher avant l'injection
- pratiquer une injection de 2 à 3 minutes
- distraire le patient

L'ajout de lidocaïne 1% en injectable est utilisé avec succès dans quelques pays, mais ce n'est pas encore recommandé dans les pratiques de routine (Rouchon 2006).

a) Généralités

The chemical structure shows a complex bicyclic molecule. It features a central bicyclic core with several stereocenters indicated by wedges and dashes. Substituents include a methyl group (H₃C), a hydroxyl group (OH), a dimethylamino group (N(CH₃)₂), a methoxy group (OCH₃), and a hydroxymethyl group (CH₂OH). The structure is highly detailed, showing the spatial arrangement of atoms and functional groups.

78

la demi-vie est de 100 minutes. L'érythromycine a une bonne diffusion tissulaire, mais diffuse très peu dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Il est métabolisé en grande partie par le foie (le cytochrome P450 3A4 et 2D6), qui sera excrété via la bile, et une petite partie par le rein (*Vidal 2008: le dictionnaire. 2008*).

b) Posologie

Il est utilisé à une posologie de 250 mg *per os*, 2 fois par jour, chez l'adulte et chez l'enfant. L'antibiotique peut être utilisé chez la femme enceinte.

c) Contre indications / Effets indésirables

Les macrolides sont de puissants inhibiteurs enzymatiques, surtout les macrolides de première génération. Par conséquent, leur utilisation engendre beaucoup d'interactions médicamenteuses notées dans le tableau IX.

Tableau IX : Interactions médicamenteuses avec les macrolides

Interactions médicamenteuses avec les MACROLIDES			
Médicament co-administré	Conséquence(s)	Importance	Attitude clinique / Remarques
Anti-H1: Terfénadine et Asthémizole	↑ Cp, risque de prolongation de l'espace QT (+ torsades de pointe)	- Documentation +++ - Importance +++ - Sévérité +++	- Usage concomitant contre-indiqué - Alternative: anti-H1 non sédatifs tels que la cétirizine et la loratadine (pas d'interaction)
Benzodiazépines (BZD)	↑ Cp et prolongation de l'effet de la BZD	- Documentation ++ - Importance ++	- Midazolam/érythro et triazolam/érythro: très bien documenté - ↓ doses de BZD de 50-75% - Mêmes précautions avec midazolam/clarithro - Pas d'interaction entre azithro/midazolam
Ciclosporine	↑ Cp ciclosporine	- Documentation ++ - Importance ++	- Erythro-, clarithro-, miocamycine: ajuster les doses et mesurer Cp ciclosporine - Roxithromycine: interaction minime - Azithro- et dirithromycine: pas d'interaction
Carbamazépine (CBZ)	↑ Cp CBZ et risque d'intoxication	- Documentation ++ - Importance ++	- Clarithromycine: ↓ doses de 30-50%; mesurer Cp CBZ endéans 3-5 jours - Pas d'interaction avec la roxithromycine
Cisapride	↑ Cp cisapride, prolongation de l'espace QT et risque d'arythmies ventriculaires	- Documentation +++ - Importance +++	- Usage concomitant du cisapride et de l'érythro/clarithromycine contre-indiqué - Probablement pas d'interaction avec azithro-
Digoxine	↑ Cp digoxine	- Documentation + - Importance ++	- Clarithro, érythro et roxithromycine: réelle interaction chez peu de patients (non prédictible) recherche signes de toxicité
Disopyramide	↑ Cp disopyramide, risque d'arythmies	- Documentation + - Importance ++	- Décrit avec clarithro et érythromycine - Usage concomitant sous surveillance
Ergot (et dérivés)	Toxicité (ergotisme)	- Documentation ++ - Importance ++	- Éviter l'usage concomitant (ou suivre de près)
Statines	↑ Cp de la statine, risque de myopathie (+rhabdomyolyse)	- Documentation ++ - Importance ++	- Éviter l'usage concomitant (ou prudence requise)
Tacrolimus	↑ Cp tacrolimus, et risque de néphrotoxicité	- Documentation + - Importance ++	- Décrit avec érythro- et clarithromycine - Si nécessaire ↓ doses tacrolimus
Théophylline	↑ Cp théophylline, risque de toxicité ↓ Cp érythromycine	- Documentation + - Importance ++	- Pas présent chez tous les patients - Surveillance nécessaire; éventuellement ↓ doses théophylline

Les associations absolument proscrites sont celles avec les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, les statines, les médicaments dérivés de l'ergot de seigle.

Ce sont des antibiotiques bien tolérés généralement. Ils peuvent malgré tout provoquer des réactions allergiques, des troubles digestifs tels que nausées, vomissement et diarrhées. L'érythromycine peut provoquer une augmentation des enzymes hépatiques, allant jusqu'à l'ictère, nécessitant l'arrêt du traitement.

5.1.1.4. Autres antibiotiques

Si on ne peut utiliser ces antibiotiques, il existe d'autres traitements alternatifs, même si le SGA manifeste une certaine résistance envers ces antibiotiques.

- L'amoxicilline peut être utilisée à la hauteur de 50 mg/kg jusqu'à 100mg/kg par jour par voie orale. Cette pénicilline du groupe A est en général bien tolérée. Le traitement sera poursuivi pendant 10 jours.
- La clindamycine appartient à la famille des lincosamides. C'est une famille proche des macrolides, et possède le même mode d'action. La DALACINE® est la spécialité. On l'utilisera à la posologie de 20 mg/kg répartis en 3 doses quotidiennes pendant 10 jours. Il diffuse dans tous les tissus sauf le LCR. (attention au risque de colite pseudo-membraneuse)
- L'azithromycine ou ZITHROMAX® appartient à la famille des macrolides à 15 atomes de carbone. Il peut être utilisé à la posologie de 12 mg/kg pour un maximum de 500 mg/j, pendant 5 jours.
- La clarithromycine ou ZECLAR® appartient à la famille des macrolides à 14 atomes de carbone. Sa posologie est de 15 mg/kg/j répartis en 2 doses quotidiennes, durant 10 jours. La posologie maximale est de 250 mg par jour.
- On peut aussi utiliser des céphalosporines de première génération par voie orale, pendant 10 jours. (exemple de la céfradine ou DEXEF® à 2g/j répartis en 2 prises chez l'adulte, et chez l'enfant à une posologie de 50 à 100 mg/kg/j)
- Les autres classes d'antibiotiques comme les tétracyclines et les fluoroquinolones ne sont aucunement utilisées car le SGA y sont résistants.

5.1.1.5. Cas particulier des macrolides

De récentes études ont montré que le streptocoque pouvait présenter une résistance aux macrolides (P. Bidet et al. 2010). Cette résistance est due à une méthylation de l'acide ribonucléique (ARN) ribosomal de la sous-unité 50 S, liée au gène *ermB*, ce qui bloque la fixation du macrolide (Bouvet, Aubry-Damon, et Péan 2004) (Guillemot et al. 2007). Cette transformation la rendrait résistante aux macrolides suivants :

- érythromycine
- josamycine
- spiramycine
- azithromycine
- clindamycine

Seule la pristinamycine reste active malgré la méthylation (Bingen 2005).

5.1.2. Traitement anti-inflammatoire

Les études ont démontré que les 2 traitements antalgiques efficaces, étaient à base de salicylés, ou de corticoïdes, en fonction de l'atteinte cardiaque (figure 38). Si l'atteinte cardiaque est modérée ou nulle, les médecins utilisent en première intention les salicylés. Si l'atteinte cardiaque est plus importante, ou si le traitement par salicylés échoue, ils passent aux corticoïdes. Les autres médicaments antalgiques, tels que le paracétamol, peuvent s'ajouter aux précédents traitements, si nécessaire, pour la polyarthrite.

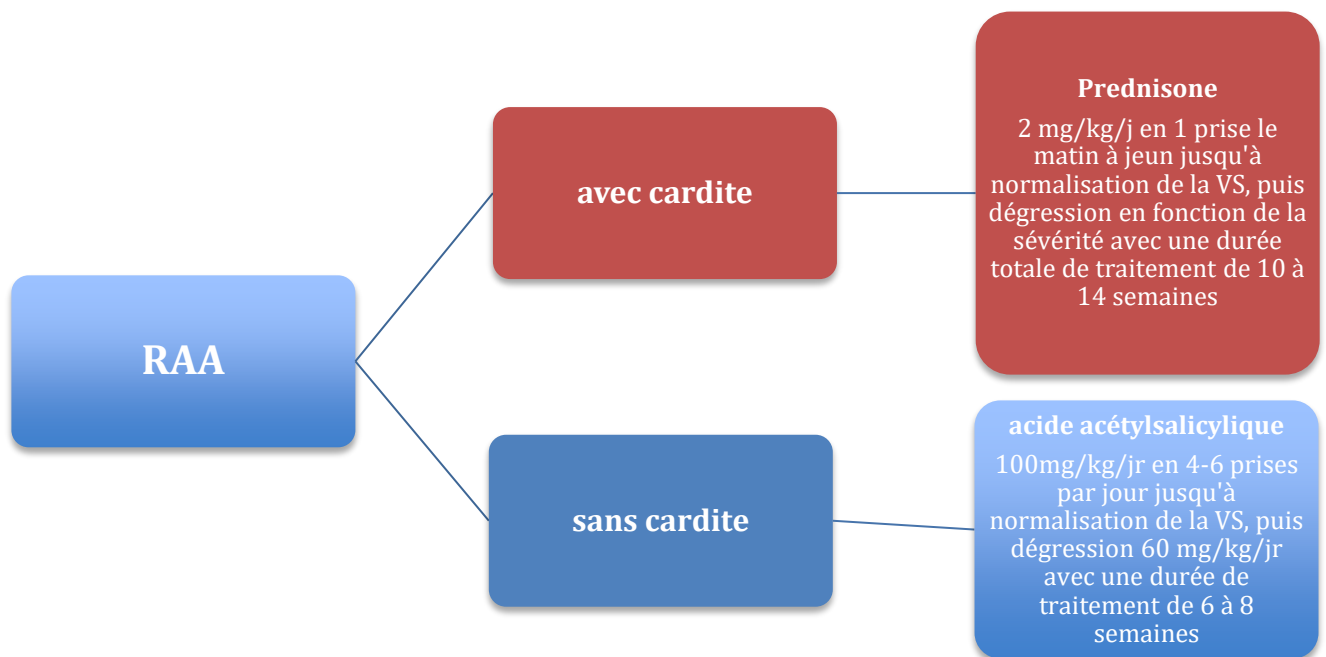


Figure 38 : Organisme décisionnel du traitement antalgique du RAA

(Ben Meriem et al. 2008)

5.1.2.1. Salicylés

a) Généralités

La principale molécule utilisée est l'acide acétylsalicylique (figure 37), plus connue sous le nom d'ASPIRINE®. Son action s'effectue en inhibant de façon irréversible les enzymes responsables de la synthèse des prostaglandines : les cyclo-oxygénases.

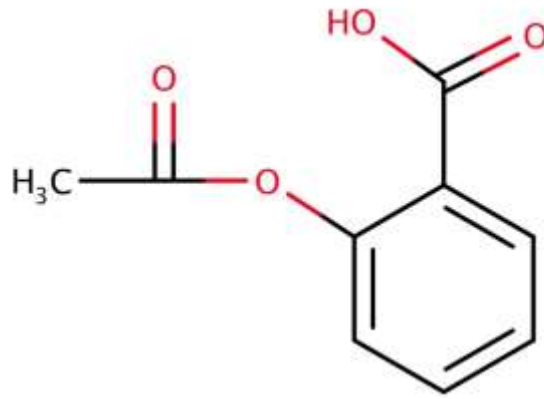


Figure 39 : Schéma d'une molécule d'acide acétyl-salicylique

L'ASPIRINE® est absorbée rapidement, on obtient un pic plasmatique en 15 min. Sa biodisponibilité varie en fonction de la quantité ingérée : pour 500 mg ingérés, la biodisponibilité est de 60%, alors qu'elle passe à 90% pour une dose de 1 g pour cause de saturation de l'hydrolyse hépatique. Il est métabolisé en grande partie par le foie, puis excrété essentiellement par les urines (Vidal 2008: le dictionnaire. 2008).

L'acide acétylsalicylique existe sous 3 formes :

- en sachets
- en comprimés secs
- en comprimés effervescents

b) Posologie

La posologie, pour les adultes et les enfants de plus de 30 kg, est de 3-4 g/j répartis en 3 ou 4 prises quotidiennes, jusqu'à avoir une salicylémie de 20 mg/L. Cette posologie sera maintenue pendant 4 à 6 semaines, voire jusqu'à 8 semaines (Zaouali, Drissa, et Boussaada 2004).

Pour les enfants de plus de 6 ans, ou ayant un poids supérieur à 20 kg, la posologie est comprise entre 50 et 100 mg/kg/j, répartis en 4 à 6 prises quotidiennes, sur une durée de 4 à 6 semaines.

Dans les 2 cas, il faut espacer les prises d'au moins 4 heures.

c) Contre indications / Effets indésirables

L'acide acétylsalicylique est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie, d'allergie aux salicylés, d'ulcère gastroduodénal, de maladies hémorragiques, d'insuffisances cardiaque et/ou hépatique. De plus, on évite d'associer ce médicament avec du méthotrexate, car il y a un risque augmenté de toxicité du méthotrexate.

Les principaux effets indésirables perçus, sont des douleurs abdominales, des gastrites, des épistaxis. Un bourdonnement d'oreille serait un signe de surdosage. Ce médicament peut aussi provoquer des saignements au niveau du tube digestif, qui se manifeste par des vomissements sanglants, ou des selles noires.

5.1.2.2. Corticoïdes

a) Généralités

Dans le cadre du RAA, le corticoïde de référence est la prednisone (figure 40) (spécialité CORTANCYL®). Ce corticostéroïde de synthèse agit en se liant à un récepteur nucléaire. Le complexe hormone-récepteur, en réponse à cette fixation, va interagir avec l'ADN de la cellule, en modulant sa transcription. Cela se traduit par une production de molécules anti-inflammatoires. Les corticoïdes contrôlent l'expression de multiples gènes de l'inflammation comme ceux de nombreuses cytokines.

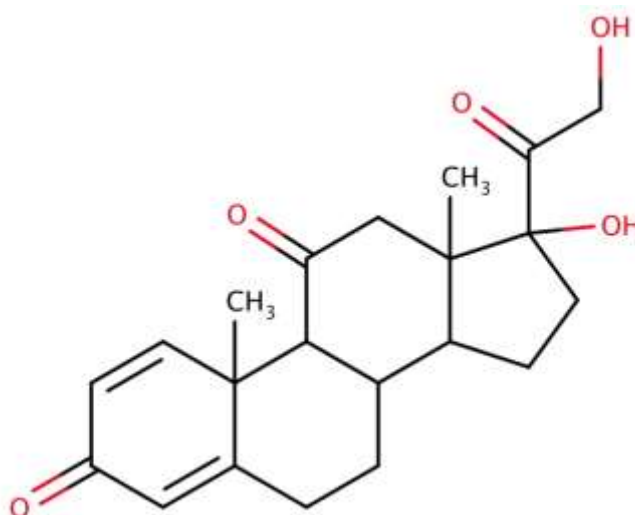


Figure 40 : Schéma d'une molécule de PREDNISONE

La prednisone est absorbée en 1 à 2 heures. Elle est métabolisée par le foie, et est éliminée essentiellement par les urines (*Vidal 2008: le dictionnaire. 2008*).

b) Posologie

La prednisone sera utilisée en traitement d'attaque à 1 mg/kg, sans dépasser 80 mg par jour. Le dosage sera maintenu pendant 8 à jours, jusqu'à normalisation de la VS. Puis on diminuera le dosage tous les 5 jours, pour avoir un traitement de 6 semaines en l'absence de cardite ; sinon ce sera un traitement de 3 mois (Zaouali, Drissa, et Boussaada 2004).

Une diminution trop rapide du corticoïde peut mener à une rechute. L'administration de prednisone peut se répartir en 2 prises quotidiennes, lors du repas.

Pour les enfants de moins de 6 ans (ou moins de 30 kg), la forme comprimé du CORTANCYL ne convient pas ; il sera remplacé par de la prednisolone, un autre glucocorticoïde, connue sous le nom de SOLUPRED® 1 mg/mL en solution buvable. La posologie sera de 0,5 à 2 mL/kg/j.

Il est courant de voir, en plus de la prescription du corticoïde, une supplémentation en potassium pour contrer un des effets secondaires du médicament ; du calcium et une ampoule de vitamine D pour limiter les risques d'ostéoporose. De plus, il est conseillé de pratiquer un régime hyposodé.

c) Contre indications / Effets indésirables

L'effet du corticoïde de synthèse amène plusieurs effets indésirables, relatés dans ce tableau X.

Tableau X : Effets secondaires des gluco-corticoïdes

Système affecté	Effets secondaires
Cardiovasculaire et électrolytes	Rétention hydrosodée, oedèmes, hypertension, hypokaliémie
Endocrinien	Hyperglycémie, diabète, insuffisance cortico-surrénalienne secondaire
Immunitaire	Susceptibilité augmentée aux infections comme l'hépatite B, la tuberculose, Pneumocystis jirovecii
Musculo-squelettique	Ostéoporose, nécrose osseuse aseptique, myopathie cortisonique
Peau	Hirsutisme, atrophie cutanée avec ecchymoses
Gastro-intestinal	Risque augmenté d'ulcère, si combiné avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens
Œil	Cataracte et glaucome
Psychiatrique	Psychose, trouble de l'humeur, dépression

On peut noter également des modifications physiques lors du traitement au long cours : gonflement du visage et du buste, une apparition de poils et apparition de taches cutanées violacées.

La prednisone est contre-indiquée en cas d'infection virale en évolution, d'infection ou mycose non contrôlée par un traitement adapté, et en cas de psychose non traitée.

5.1.3. Traitement de l'insuffisance cardiaque

Devant toute atteinte cardiaque issue du RAA, il est imposé aux patients un repos strict au lit, durant une durée plus ou moins longue. La reprise de la station debout se fera de manière progressive. Lors d'une atteinte valvulaire, ou lors d'une pancardite, nous avons recours à des traitements médicamenteux, non pas pour remédier à la pathologie, mais pour soulager les symptômes qu'elle occasionne (Bassand et Seronde 2001). Le traitement repose sur des familles médicamenteuses, utilisées habituellement pour l'insuffisance cardiaque :

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion : c'est le traitement de première intention
- les diurétiques : c'est un traitement alternatif aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et aux antagonistes aux récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)
 - o diurétiques de l'anse
 - o diurétiques thiazidiques
 - o diurétiques épargneurs potassiques

- les antagonistes aux récepteurs de l'angiotensine II : il sont utilisés en cas d'intolérance aux IEC
- la digoxine : elle n'est pas utilisée en première intention en cas d'insuffisance cardiaque, mais toujours utilisée en cas de fibrillation auriculaire, comme c'est le cas pour le RAA.

5.1.4. Traitement de la fibrillation auriculaire

Le traitement de la fibrillation auriculaire débute par une héparinothérapie initiée à l'hôpital. Elle sera poursuivie en ambulatoire par la prise d'un anti-vitamine K (AVK) comme la Fluindione (PREVISCAN®) ou de l'aspirine, en fonction de l'âge, des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), du diabète, d'hypertension artérielle présente.

5.1.5. Traitement de la chorée

Pour les cas bénins de chorée, les patients ne nécessitent pas de traitement. Il suffit de protéger l'environnement du patient, et éviter qu'il se blesse.

Cependant, dans des cas plus graves, les médecins peuvent administrer de la carbamazépine (TEGRETOL®) à la dose de 10 à 15 mg/kg/j en 2 ou 3 prises. La dose maximale initiale est de 60 mg par jour, et on augmentera les doses de 60 mg tous les 2 jours.

Une alternative à ce traitement serait l'acide valproïque (DEPAKINE®), à une posologie de 20 à 30 mg/kg/j en 2 ou 3 prises par jour (Ben Meriem et al. 2008). Dans les pays nord-africains, on utilise l'halopéridol (HALDOL®) à une posologie de 0,2 à 0,5 mg/kg/j.

Ce traitement ne vise pas la bactérie : les médecins ont soulagé la chorée comme s'il s'agissait d'une crise d'épilepsie.

5.2. Traitement de fond

Il faudra poursuivre l'antibiothérapie durant un certain laps de temps, décrite dans le tableau XI :

Tableau XI : Durée du traitement prophylactique en fonction de l'atteinte du RAA

Classification de la Maladie	Durée de la Prophylaxie Secondaire
RAA (Pas de cardite prouvée)	1. Minimum de 5 ans après le dernier épisode de RAA ou 2. Jusqu'à l'âge de 18 ans (<i>considérer la période la plus longue</i>)
CRC bénigne à Modérée (ou cardite guérie)	1. Minimum de 10 ans après le dernier épisode de RAA, ou 2. Jusqu'à l'âge de 25 ans (<i>considérer la période la plus longue</i>)
CRC grave et après chirurgie cardiaque pour CRC	Continuer la médication pour la vie

(World Heart Federation 2008)

Les durées de traitement proposées par ce tableau indiquent les procédures à suivre à partir du 10^{ème} jour d'antibiothérapie. Ces durées préconisées sont établies en fonction de plusieurs critères :

- âge
- sévérité du CRC
- cardite au cours de l'épisode initial de RAA
- temps écoulé depuis le dernier épisode de RAA
- administration des médicaments
- progression de la maladie

Le tableau XII indique les différentes posologies des antibiotiques pour la prophylaxie secondaire (Berrah et al. 2000) :

Tableau XII : Posologie du traitement prophylactique secondaire du RAA

Antibiotique	Posologie	Indication
Benzathine pénicilline	benzyl 1 inj IM de 1 200 000 UI toutes les 4 semaines pour toute personne de plus de 30 kg 1 inj IM de 600 000 UI toutes les 4 semaines pour toute personne de 30 kg ou moins	En première intention
Pénicilline V	1 MUI per os 2 fois par jour	Si intolérance ou contre indication à l'injection de benzathine benzyl pénicilline
Erythromycine	250 mg per os 2 fois par jour	Si allergie prouvée à la pénicilline

En Inde, un traitement alternatif est en étude : ils utilisent de l'azithromycine à 500 mg par semaine. Ce médicament permettrait une meilleure observance, car il est plus facile à administrer que la benzathine pénicilline (Gopal et al. 2012).

Concernant le traitement antalgique, il sera utilisé de façon ponctuelle, lors des accès douloureux. Le traitement de l'insuffisance cardiaque, lui, sera poursuivi à vie, pour éviter une évolution de cette complication.

L'arrêt de ce traitement de fond (ou prophylaxie secondaire) se fera après contrôle médical par un médecin spécialiste ou un cardiologue : en plus d'un examen médical, il estimera le temps écoulé depuis le dernier épisode de RAA ; il peut y ajouter une échographie cardiaque pour surveiller la possible évolution d'une cardiopathie (Mirabel et al. 2015).

5.3. Traitement de la rechute

La rechute est le plus souvent consécutive à un arrêt de la prophylaxie secondaire. Le traitement implique 2 choses : une antibiothérapie, et un suivi clinique et/ou échographique.

A l'échographie, les médecins contrôlent l'évolution d'une possible atteinte cardiaque antérieure, ou alors l'apparition d'une nouvelle atteinte cardiaque. Dans ces 2 cas de figure, le traitement doit être mis en place sans délai, pour éviter une amplification de ces complications.

Dans tous les cas, le traitement reste identique au traitement de la crise. L'antibiotique sera modifié, si l'on observe une résistance de la bactérie au médicament. Pour cela, on suivra le dosage des anticorps tout au long de l'antibiothérapie, comme vu précédemment.

Pour limiter au maximum la survenue de rechutes chez les personnes atteintes de RAA, il est préconisé, devant chaque angine (virale ou bactérienne), une antibiothérapie préventive (Chakravarty, Zabriskie, et Gibofsky 2014). Cela va à l'encontre des principes de la médecine actuelle qui est de limiter la prise d'antibiotiques au maximum.

5.4. Vers une vaccination ?

Un vaccin qui préviendrait le RAA devrait induire une réponse immunitaire bactéricide, qui éradiquerait le streptocoque durant la phase de colonisation ou d'infection. Une élimination précoce permettrait de diminuer la transmission du pathogène, et de limiter l'apparition d'une réaction auto-immune. (Nitsche-Schmitz et Sharma 2014)

Un obstacle au développement du vaccin est le déficit en modèles animaux. En effet, la bactérie est spécifique à l'Homme. Utiliser un animal ne permettrait pas de mesurer et de quantifier la colonisation et la réponse auto-immune du pathogène.

A ce jour, aucun vaccin n'existe contre cette bactérie. Cependant, certaines études cliniques essayent de trouver une alternative à cela (Nitsche-Schmitz et Sharma 2014). Les pistes principales pour la création de ce vaccin, reposent sur :

- la partie N-terminale de la protéine M
- la partie C-terminale de la protéine M
- la C5a peptidase
- les carbohydrates du groupe A
- la protéine SfbI (streptococcal fibronectin binding protein)
- d'autres composants du streptocoque

5.4.1. Vaccin dérivé de la protéine M

Les antigènes qui confèreraient une protection immunitaire efficace sont connus. Un de ces antigènes est la protéine M. Les vaccins qui en découlent, utilisent le système immunitaire contre cette protéine M : il empêcherait une réinfection par une bactérie du même sérotype, ou alors d'un sérotype qui croiserait avec celui présent dans le vaccin. C'est un bon candidat pour le développement du vaccin car c'est une protéine abondante sur tous les streptocoques infectant, et elle induit une réponse immunitaire efficace. Lors d'un essai de vaccination contenant une préparation de SGA de sérotype M3, 3 patients sur les 21 ont développé des symptômes de RAA. L'origine de ces effets indésirables peut être imputée aux autres facteurs streptococciques présents dans le vaccin, ou à la protéine M. Ceci démontre toute la difficulté à développer un tel vaccin : utiliser un antigène qui induirait une réponse immunitaire protectrice sans développer une auto-

immunité, ce qui est le cas de la protéine M. Une autre difficulté au développement d'un vaccin basé sur les protéines M, est l'abondance de ces protéines : cela est dû à l'hypervariabilité de la partie N-terminale de la protéine.

Malgré les difficultés énoncées, les recherches progressent et donnent lieu à des tests sur des humains. Les essais précoces ont montré qu'une immunisation par des protéines entières M1, M3 et M12 entraîneraient la production d'anticorps spécifiques, et réduiraient la colonisation par des SGA. Les protéines M purifiées sont mieux tolérées que la protéine entière.

Pour minimiser l'apparition de l'auto-immunité, les scientifiques ont séparé la partie antigénique désirée induisant la protection immunitaire, de celle provoquant la maladie. La plupart des motifs impliquant le mimétisme moléculaire, se situe entre les régions répétées A et C de la protéine M.

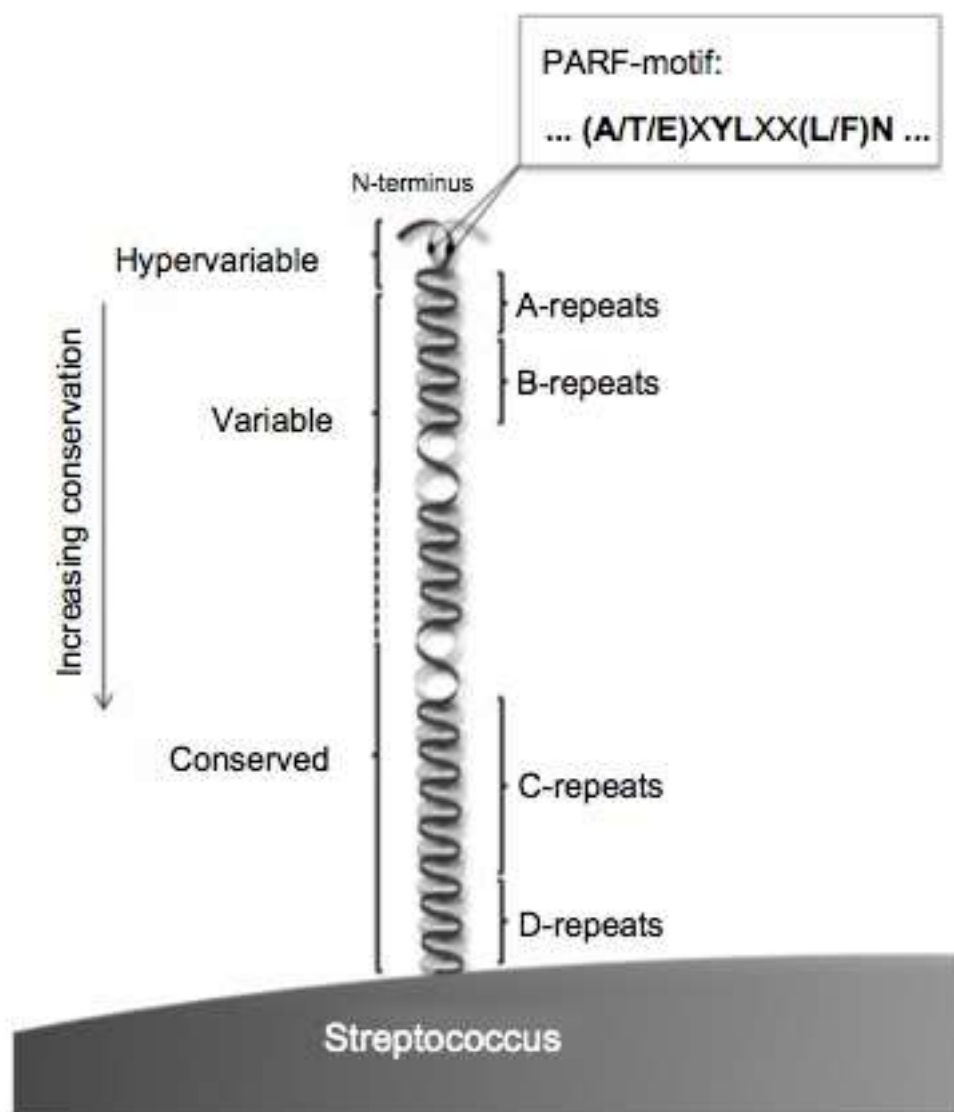


Figure 41 : Schéma des parties répétées de la protéine M

(Nitsche-Schmitz et Sharma 2014)

- vaccin issu de la partie N-term

La partie N-term contribue à l'immunité spécifique car les anticorps sont dirigés contre la partie hypervariable de la protéine M, désignant sa classe. Un vaccin prototype (Streptavax) contient des petites parties N-term de 6 différents emm types de protéine M : ils en ont fait un vaccin à 26 valences, entrant en phase II d'essai clinique. Aucun effet indésirable n'a été noté chez les sujets volontaires : pas de RAA, ni de glomérulonéphrite. L'immunisation par ce vaccin a permis d'augmenter le taux d'anticorps contre les protéines M contenus dans le vaccin. De plus, le sérum obtenu est devenu bactéricide contre les emm types du vaccin. Le Streptavax contient une 27^{ème} « valence » : le streptococcal protective antigen. Au vu du nombre de protéines M différentes, un vaccin contenant 30 valences est à l'étude, et est entré en phase pré-clinique. Le Streptavax n'a été étudié que chez un groupe de 30 adultes volontaires : nous n'avons aucune information sur la dangerosité de ce vaccin chez les enfants, car leurs systèmes immunitaires peuvent réagir différemment de ceux des adultes. Ainsi, il n'est pas encore prouvé qu'il soit sans danger pour eux.

- vaccin issu de la partie C-term

Les chercheurs utilisent la partie C répétitive de l'extrémité C-terminale de la protéine M. Cette partie appartient à une région conservée et commune à toutes les protéines M. Cela suppose une grande couverture vaccinale envers tous les SGA. Ils ont utilisé un fragment de la partie répétée d'un SGA de sérotype M5 pour développer un vaccin de 55 AA, nommé StreptInCor. Il est actuellement en phase pré-clinique. Avec les souris comme cobayes, pas de mimétisme moléculaire affiché.

Par ailleurs, au sein de cette partie de protéine M, un peptide de 20 AA appelé p145, a été identifié comme un potentiel vaccin. En effet, une majeure partie de la population vivant dans une zone de grande prévalence de RAA, a développé des anticorps contre cette protéine p145. Ce peptide contient un épitope pour un lymphocyte B, mais aucun épitope du lymphocyte T. Si on prend l'hypothèse que le RAA est dû à un dysfonctionnement des LT, on peut supposer qu'un tel vaccin minimiserait les risques d'auto-immunité.

5.4.2. Vaccin dérivé de l'antigène du groupe A

Une immunisation par l'antigène du groupe A promettrait une couverture vaccinale de 100% contre les bactéries amenant au RAA, car c'est un composant de toutes les souches infestantes. Le titre d'anticorps contre le streptocoque du groupe A croît avec l'âge. Des anticorps anti-groupe A, produits par des lapins, ont permis d'immuniser des souris contre 2 sérotypes de streptocoques. On a pu observer une réduction de la colonisation orale de la bactérie sérotype M3 chez les souris immunisées.

Cependant les anticorps anti-antigène du groupe A ont une réaction croisée avec les antigènes humains. Il faudrait plus d'études pour développer un vaccin sans risque.

5.4.3. Vaccin dérivé de la C5a peptidase

La C5a peptidase clive l'anaphylatoxine C5a, qui est un facteur phagocytaire. Cette enzyme est aussi produite par les streptocoques de groupe B, C et G : leurs séquences sont identiques à plus de 95%. Ce vaccin devrait offrir une protection contre les autres streptocoques.

Une injection intra-nasale de streptococcal C5a peptidase A (SCPA) chez des souris a permis une production de sérum contenant des immunoglobulines de groupes M et G, ainsi que des immunoglobulines spécifiques contre les SCPA dans la salive. Ces souris immunisées éliminent 4 sérotypes du streptocoque plus rapidement que les souris témoins.

Le vaccin contre le SCPA devrait couvrir une majorité de streptocoques. Pour l'instant, aucune recherche ne montre l'implication du SCPA dans l'induction d'auto-anticorps.

5.4.4. D'autres pistes de réflexion

Des recherches sont menées sur l'utilisation du « *streptococcal protective antigen* » (spa), ou des superantigènes spe A et C. Le spa donne de bons résultats : un fragment N-terminal de spa est combiné à une protéine M dans le vaccin Streptavax, qui a complété les études cliniques de phase I au Canada. Par contre, le rôle des superantigènes dans l'infection étant mal connu, leur valeur en tant qu'antigène pour un probable vaccin est en réflexion.

Sur ce tableau XIII seront résumées les pistes de réflexion des vaccins :

Tableau XIII : Principaux axes de réflexion des vaccins contre le RAA

Antigen	Advantages	Disadvantages	Stage
Non-M protein vaccine			
Group A carbohydrate ⁶⁴	Conserved in all <i>Streptococcus pyogenes</i> Prevents colonization in humans	Potential trigger of autoimmunity in humans ^{42,47,48}	Preclinical
C5a peptidase ¹¹⁷⁻¹²⁰	Potentially, high <i>emm</i> type coverage and cross-protection against other streptococcal pathogens Not implicated in autoimmune side effects Induced IgA response in saliva in mice	None reported	Preclinical
Type-specific M protein vaccines – N-terminus based			
Hexavalent tandem antigen ^{108,156,157}	Protective in humans No autoimmunity observed	Low <i>emm</i> type coverage	Successful in Phase I Clinical trial Phase II Clinical trial completed
26-valent combination of tandem antigens (StreptAvax TM) ^{108,123,158}	Protective in humans No autoimmunity observed	Limited <i>emm</i> type coverage	Successful in Phase I Clinical trial Phase II Clinical trial completed
30-valent combination of tandem antigens ^{104,108,159}	Increased <i>emm</i> type coverage	Limited <i>emm</i> type coverage despite bactericidal cross-reactivity against non-vaccine <i>emm</i> types	Preclinical
M protein vaccines – conserved C-repeat based			
StreptInCor ¹³⁷⁻¹⁴⁰	Induced cellular and humoral responses, mucosal IgA and systemic IgG production in mice Cross-reaction against four non-vaccine M types shown No autoimmunity observed	Limits of <i>emm</i> type coverage not known	Preclinical
P145 and derivatives J8 and J14 ^{43,160}	Human antibodies against P145 cross-react with different <i>emm</i> types	Limited <i>emm</i> type coverage despite cross-reactivity	Preclinical
Multivalent J14 ₁ ¹⁰⁶	Broader <i>emm</i> type coverage than monovalent C-repeat region vaccine	Limits of <i>emm</i> type coverage not known	Preclinical

Note: Preclinical refers to animal and/or natural human infection studies.

Abbreviation: Ig, immunoglobulin.

(Nitsche-Schmitz et Sharma 2014)

La difficulté réside dans le fait qu'il y ait une multitude de variations antigéniques chez *Streptococcus pyogenes*. Cette variation empêche le développement d'un antigène protecteur. Une des solutions consiste à créer un vaccin avec plusieurs valences d'antigènes ; l'autre solution serait de créer un vaccin par zone géographique, ciblant une région spécifique de la bactérie. Cette dernière hypothèse implique une protection à court terme, au vu de la distribution géographique de la bactérie, et le nombre d'espèces incriminées. Ceci implique une surveillance épidémiologique régulière, et un renouvellement de vaccins permanents.

Le danger majeur est l'innocuité de ces vaccins : comme nous l'avons décrit dans les chapitres précédents, les cibles de certains de ces vaccins partagent des épitopes avec les protéines humaines. Donc si le corps humain fabrique des anticorps contre les protéines contenues dans ce vaccin, elles pourraient potentiellement provoquer la maladie.

C'est pourquoi ces études sont encore au stade clinique, car aucune piste n'a donné entière satisfaction. Une meilleure connaissance de la maladie permettrait un vaccin plus ciblé, et donc moins dangereux.

6. Lien avec la pharmacie d'officine

6.1. Rôle du pharmacien

Le pharmacien est le second interlocuteur du patient, après le médecin. Sa première mission est de délivrer le traitement au patient, d'expliquer pourquoi il prend son traitement, à quoi sert chaque médicament. Il renseigne au patient la posologie des médicaments, les éventuels effets indésirables, et donne des conseils pour la bonne administration des médicaments.

Son second rôle est d'expliquer la maladie au patient. Souvent, les patients ont un nom sur leur pathologie, mais n'ont pas bien compris ce qu'ils avaient. Il faut décrire la pathologie et ses conséquences avec des mots plus simples. Une meilleure compréhension de leur état leur permet une adhésion plus facile au traitement.

Le pharmacien doit surveiller la bonne observance du traitement. En effet, si l'antibiothérapie n'est pas régulière, le patient peut, d'une part, conserver ses symptômes (douloureux ou non) ; d'autre part, si le RAA est guéri, le patient peut subir une rechute, qui peut être fatale si le RAA avait précédemment provoqué des valvulopathies.

Plus spécifique du RAA, le professionnel de santé peut différencier la prise en charge de la maladie avec la prise en charge de la douleur. Pour traiter la maladie, seul(s) le ou les antibiotique(s) est (sont) nécessaire(s). La douleur a une intensité variable, et sa prise en charge peut varier. Dans tous les cas, la prise de salicylés ou de corticoïdes est quasi-obligatoire. Ce sont les médicaments antalgiques qui peuvent être différents d'un patient à l'autre. Le pharmacien peut, s'il estime nécessaire, demander au médecin de ré-examiner la patiente, si son traitement antalgique ne suffit pas. Il a également un rôle de conseil dans des traitements alternatifs (*cf* le chapitre 6.4. aromathérapie).

Le dossier pharmaceutique (DP) est intéressant si jamais le patient présente une allergie à l'un des médicaments : il peut contacter le médecin pour modifier sa prescription initiale. Le DP peut nous mettre sur la piste d'une interaction médicamenteuse avec un traitement précédent, non détectée par le médecin.

6.2. Mesures hygiéno-diététiques

Dans les formes graves de rhumatisme articulaire aigu, un repos prolongé est nécessaire. La douleur peut être telle, qu'elle est capable d'empêcher le sommeil. Sans ce repos, la cardiopathie ne peut pas se stabiliser. Dans les formes moins graves, la reprise de mouvement s'effectue de façon prudente, une semaine après la dernière prise de médicament. On commencera par une position assise pendant 5 à 10 minutes ; si aucun malaise n'est notifié, on rallongera cette durée. Puis on place le patient au fauteuil. Enfin s'il répond bien aux mouvements, on recommence la marche.

Le patient atteint de RAA a peu d'appétit. On le maintient au régime lacté, jus de fruits et compotes pour limiter l'acidose due aux salicylés. La perte de poids apparaît comme un symptôme

secondaire. La viande est proscrite. Pour limiter la constipation, des lavements sont effectués régulièrement. (Grenet 1949)

6.3. Streptatest

Une des missions du pharmacien, par le biais de la loi HPST (Hôpital Patients Santé et Territoires), est de participer à la prévention et au dépistage de certaines pathologies, dont le dépistage des angines à streptocoque. L'arrêté du 11 juin 2013 permettait aux pharmaciens d'officine de réaliser des tests oro-pharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A. La réalisation de ce test est expliquée en annexe 2.



Figure 42 : Photo d'un streptatest

(drpenurie 2013)

Cependant, l'arrêté du 8 avril 2015 du Conseil d'Etat a annulé l'arrêté du 11 juin 2013, et par conséquent retiré l'autorisation de Streptotest aux pharmaciens. (Ordre national des pharmaciens 2015)

Ce dépistage aurait été une piste pour prévenir le RAA en France. Le pharmacien joue le rôle d'alerte, si le diagnostic est manqué par le médecin, ou si le patient ne l'a pas consulté.

6.4. Aromathérapie

Le pharmacien d'officine est aussi sollicité pour ses conseils en aromathérapie. Son rôle est de prendre en compte l'état pathologique du patient, de choisir la meilleure combinaison d'huiles essentielles, tout en analysant le rapport bénéfice/risque. Cependant, les données scientifiques sur les propriétés des huiles essentielles sont encore peu nombreuses.

6.4.1. Antibactérienne

Il a récemment été montré, *in vivo*, que certaines huiles essentielles sont très actives sur *Streptococcus pyogenes*. Dix-huit huiles essentielles ont été retenues pour une étude. Ils ont évalué le pouvoir anti-microbien de ces huiles en utilisant des aromatogrammes (procédé identique à l'antibiogramme). Les résultats montrent que les huiles essentielles les plus efficaces contre *S. pyogenes* sont :

- la Cannelle de Ceylan (*Cinnamomum verum*)
- la citronnelle (*Cymbopogon citratus*)
- le thym vulgaire à thymol (*Thymus vulgaris* CT thymol)
- l'origan (*Origanum compactum*)
- la sarriette (*Satureja montana*)

Les molécules actives sont soit des aldéhydes aromatiques (pour la cannelle et la citronnelle), soit des phénols aromatiques (pour le thym à thymol, l'origan et la sarriette). L'étude n'a pas pris en compte la toxicité de ces huiles, car les huiles essentielles riches en aldéhydes et phénols aromatiques sont connues pour être les plus irritantes.

Il faut privilégier la voie orale (au détriment de la voie inhalée) : la posologie est de 2 gouttes d'huile essentielle sur un comprimé ou sirop neutres. Aucun cas de toxicité aigue n'a été rapporté. Il ne faut pas prolonger l'aromathérapie au-delà de quelques jours.

Cette étude a été effectuée sur une souche unique de *Streptococcus pyogenes* : *S. pyogenes* CIP (Collection de l'Institut Pasteur) 104226. Nous ne pouvons pas extrapoler à l'ensemble des streptocoques β -hémolytique de groupe A. Mais cela nous donne une piste. Dans le cadre du RAA, l'aromathérapie ne pourrait se substituer à une antibiothérapie classique. C'est plutôt un traitement adjuvant pour éradiquer la bactérie, quand on est au stade « angine » (Derbré, Licznar-Fajardo, et Sfeir 2013).

6.4.2. Antalgie des articulations

Il est possible de soulager des arthrites infectieuses et/ou rhumatismales grâce aux huiles essentielles. Pour cela, les aromathérapeutes utilisent :

- l'huile essentielle de gaulthérie (*Gaultheria procumbens*)
- l'huile essentielle d'eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodorata*)
- l'huile essentielle de menthe poivrée (*Mentha piperita*)

Ils diluent ces huiles dans une huile végétale, puis massent la zone douloureuse avec ce mélange.

Parfois, l'huile essentielle d'hélichryse italienne (*Helichrysum italicum*) est utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action n'est pas clairement défini. L'usage externe est préconisé (Cazau-Beyret 2013).

Aucune étude d'aromathérapie dans le cadre du rhumatisme aigu articulaire n'a été répertoriée. Il ne s'agit là que de traitements supposés pour soulager un de ces symptômes.

6.5. Expérience personnelle

Lors de la première prescription d'ORACILLINE® et de PREDNISONE®, je ne savais pas trop comment réagir. Je ne connaissais pas l'antibiotique, donc mes premières actions ont été de regarder le médicament dans le Vidal, et de vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses. En vérifiant l'historique de la patiente, ce n'était pas la première fois qu'elle avait cette association de médicaments.

En interrogeant la patiente, elle m'explique qu'elle avait ce traitement depuis quelques années et qu'il servait à contrer la rechute du RAA. N'ayant pas plus d'informations sur la maladie, je n'avais pas pu effectuer une bonne prise en charge de la patiente. J'ai uniquement pu lui rappeler de bien prendre son traitement, vérifier l'absence de rash cutané, et lui demander si elle avait des inconforts digestifs (diarrhées). Avec du recul, et après quelques recherches, j'aurais pu lui demander si elle ne présentait pas d'essoufflements anormaux (signe d'atteinte cardiaque) et si elle avait encore des douleurs.

Lors de la prescription d'EXTENCILLINE®, j'avais quelques notions sur le RAA, mais je mettais plutôt mon énergie à trouver un équivalent à ce médicament qui n'était plus produit en France. Après un entretien téléphonique avec le laboratoire SANOFI®, je prenais contact avec l'hôpital de Saint-Dié-des-Vosges dans l'espoir qu'il pouvait se fournir en SIGMACILLINA® (spécialité italienne remplaçant l'EXTENCILLINE®). Ce fut le cas. Là encore, ma prise en charge était loin d'être optimale : aucune demande sur la douleur sur le site d'injection, aucun conseil pour une meilleure utilisation de la seringue, aucune interrogation sur l'avancée de la pathologie ...

Ce n'est qu'après les recherches effectuées pour ce travail bibliographique, que ma prise en charge des patients aurait été meilleure : j'aurais plus insisté sur la bonne observance du traitement, et sur la nécessité de consulter un médecin dès les premiers signes d'angine. Mes questions se seraient aussi portées vers la douleur que ressentent les patients. J'aurais pu avoir un conseil plus pertinent pour limiter ces douleurs via des thérapies alternatives (*cf* chapitre sur l'aromathérapie).

7. Conclusion

Le rhumatisme articulaire aigu est une maladie dont les symptômes sont connus depuis longtemps. La bactérie responsable du RAA est bien *Streptococcus pyogenes*, mais ce n'est pas la seule : il semblerait que d'autres streptocoques auraient la même virulence (*cf* introduction).

Le délai d'apparition des symptômes est variable d'un patient à l'autre. Le mécanisme de pathogénicité est encore flou. Les médecins s'accordent sur l'événement déclencheur de la maladie : elle fait bien suite à une angine streptococcique. L'origine du RAA ne fait pas encore l'unanimité : les hypothèses sont que le RAA serait dû à un mimétisme moléculaire entre le streptocoque et des protéines humaines, à une production anormale d'anticorps du patient, à une complexation antigène-anticorps qui provoque une inflammation. Une autre hypothèse est la notion de terrain propice au RAA (génotype particulier). Toutes ces hypothèses sont liées entre elles, mais on n'arrive pas encore à expliquer l'apparition de tous les symptômes. Les principales hypothèses font du RAA une pathologie auto-immune.

C'est une maladie qui a quasiment disparu des pays d'Europe occidentale, mais persiste dans les pays pauvres et en voie de développement. L'accès aux soins est difficile dans ces pays : les patients consultent peu (voire pas) les médecins, et les patients n'ont pas forcément les moyens de se traiter. La promiscuité des populations, leurs conditions de vie et leur manque d'hygiène sont des facteurs qui augmentent la probabilité d'attraper le RAA. L'objectif des scientifiques est de trouver un moyen efficace, sans être trop onéreux, de prévenir cette maladie.

C'est pourquoi le développement du vaccin est intéressant. Cependant, il est difficile à réaliser : les protéines utilisées pour le vaccin permettent chez le patient de produire des anticorps contre la bactérie elle-même, mais ces anticorps peuvent aussi interagir avec les tissus humains. Leur mission est de trouver une protéine du streptocoque immunogène, et dont les anticorps ne croisent pas avec les tissus humains. Les études sont principalement basées sur la protéine M, et 2 vaccins sont en phase 2 de recherche.

Le traitement du RAA est long et contraignant : il faut compter au minimum 5 ans de traitement entre le traitement de crise, et la prophylaxie secondaire. Il est aussi contraignant dans le sens où le traitement nécessite des injections répétées d'antibiotiques. On retrouve ici un des rôles du pharmacien d'officine, qui est de s'assurer de la bonne observance du traitement : si la prophylaxie secondaire n'est pas respectée, le patient risque une potentielle rechute.

Le pharmacien d'officine peut avoir un rôle à jouer dans le dépistage des angines à streptocoque β -hémolytique de groupe A. Si ce dépistage se mettait en place, il y aurait une prise en charge plus rapide par le médecin si nécessaire, et donc un traitement pris plus précocement. Ses compétences en phytothérapie ainsi qu'en aromathérapie peuvent l'aider à prendre en charge la maladie, en attendant de futures études qui permettraient de trouver des traitements alternatifs.

8. Bibliographie

« □Le rhumatisme articulaire aigu Maladie de Bouillaud ». 2016. Consulté le juillet 28. <http://docplayer.fr/1564701-Le-rhumatisme-articulaire-aigu-maladie-de-bouillaud.html>.

Abdou Ba, Serigne. 2005. « Cours: Maladie rhumatismale ». <http://www.besancon-cardio.org/cours/42-maladie-rhumatisme-post-strept.php>.

Alimova, E., C. Le Roux-Villet, S. Neuville, L. Dubertret, et A. Petit. 2008. « Érythème annulaire récidivant après angine streptococcique : érythème marginé rhumatismal de l'adulte ». *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 135 (6-7): 496-98. doi:10.1016/j.annder.2007.11.035.

Balli, Sevkett, Mehmet Burhan Oflaz, Ayse Esin Kibar, et İbrahim Ece. 2013. « Rhythm and Conduction Analysis of Patients With Acute Rheumatic Fever ». *Pediatric Cardiology* 34 (2): 383-89. doi:10.1007/s00246-012-0467-5.

Barash, Judith, Eran Mashiach, Pnina Navon-Elkan, Yackov Berkun, Liora Harel, Tsivia Tauber, Shai Padeh, Philip J. Hashkes, et Yosef Uziel. 2008. « Differentiation of Post-Streptococcal Reactive Arthritis from Acute Rheumatic Fever ». *The Journal of Pediatrics* 153 (5): 696-99. doi:10.1016/j.jpeds.2008.05.044.

Bassand, J-P, et M-F Seronde. 2001. « Traitement de l'insuffisance cardiaque ». <http://www.besancon-cardio.org/cours/25-trait-insu-cardiak.php>.

Ben Meriem, C., S. Hammami, L. Ghédira, S. Haddad, S. Tahri, S. Chouchane, et M.-N. Guediche. 2008. « Rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant : à propos de 169 cas ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 21 (2): 86-92. doi:10.1016/j.jpp.2008.02.001.

Berrah, Hassina, Zaïr Bouzerar, Zahoua Belkadi, El Ghalia Fares, Larbi Issad, Mohand Saïd Issad, Chawki Kaddache, et al. 2000. « Monographie sur le rhumatisme articulaire aigu ».

« Beta lactamines (penicillines - céphalosporines) ». 2016. *Pharmacomédicale*. Consulté le août 22. <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines>.

Bidet, P., C. Plainvert, C. Doit, P. Mariani-Kurkdjian, S. Bonacorsi, A. Lepoutre, A. Bouvet, C. Poyart, et E. Bingen. 2010. « Infections à Streptococcus pyogenes ou streptocoque du groupe A chez l'enfant : données du Centre national de référence (CNR) ». *Archives de Pédiatrie* 17 (2): 201-8. doi:10.1016/j.arcped.2009.10.005.

Bidet, Ph., et S. Bonacorsi. 2014. « Facteurs de pathogénicité de Streptococcus pyogenes ». *Archives de Pédiatrie* 21 (novembre): S54-61. doi:10.1016/S0929-693X(14)72261-4.

Billon, Laura. 2014. « Etude épidémiologiques des infections invasives et non invasives à Streptococcus pyogenes au CHU de Toulouse (2009-2013) : relations entre facteurs de virulence des souches, présentation clinique et issue des cas ». Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Toulouse: Université Bordeaux.

Bingen, E. 2005. « Résistance du streptocoque du groupe A aux macrolides ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 18 (7): 349-53. doi:10.1016/j.jpp.2005.09.010.

« BIOCHIMIE - Constantes biologiques adultes 2009.pdf ». 2016. Consulté le août 21. http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf.

Biomnis. 2012. « Précis de biopathologie ».

Bonacorsi, S. 2016. « Physiopathologie des infections bactériennes: Mécanismes de pathogénicité des bactéries ». Consulté le juillet 28. <http://slideplayer.fr/slide/481314/>.

Bouillaud, Jean. 1840. *Traité clinique du rhumatisme articulaire et de la loi de coïncidence des inflammations du coeur avec cette maladie*. J.-B. Baillière.

Bouvet, Anne. 2008. « Facteurs de virulence de Streptococcus pyogenes (streptocoque

bêta-hémolytique du groupe A) ». *Association des anciens élèves de l'institut Pasteur* 50 (194): 5-10.

———. 2016. « STREPTOCOQUES - ENTÉROCOQUES ». Consulté le juillet 28. <http://www.microbes-edu.org/etudiant/streptocoques.html>.

Bouvet, Anne, Hélène Aubry-Damon, et Yves Péan. 2004. « Emergence de la résistance aux macrolides des *Streptococcus pyogenes* ou streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A ». *BEH* 32-33 (juillet): 154-55.

Burke, Rebecca J., et Christopher Chang. 2014. « Diagnostic Criteria of Acute Rheumatic Fever ». *Autoimmunity Reviews* 13 (4-5): 503-7. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.036.

« Cardiovascular Pathology ». 2016. Consulté le août 21. <http://library.med.utah.edu/WebPath/CVHTML/CV062.html>.

Cazau-Beyret, Nelly. 2013. « Prise en charge des douleurs articulaires par aromathérapie et phytothérapie ». Toulouse: Toulouse III Paul Sabatier.

Chakravarty, Soumya D., John B. Zabriskie, et Allan Gibofsky. 2014. « Acute Rheumatic Fever and Streptococci: The Quintessential Pathogenic Trigger of Autoimmunity ». *Clinical Rheumatology* 33 (7): 893-901. doi:10.1007/s10067-014-2698-8.

Chopra, P., J. P. Narula, et R. Tandon. 1991. « Ultrastructure of Naturally Occurring Subcutaneous Nodule in Acute Rheumatic Fever ». *International Journal of Cardiology* 30 (1): 124-27.

Cohen, Ariel, et Nadia Belmatoug. 2002. *Coeur et médecine interne. Tome II Tome II*. Paris: Estem. https://books.google.fr/books?id=n8I3Cd_FvnIC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0.

Colman, G., A. Tanna, A. Efstratiou, et E. T. Gaworzewska. 1993. « The Serotypes of *Streptococcus Pyogenes* Present in Britain during 1980-1990 and Their Association with Disease ». *Journal of Medical Microbiology* 39 (3): 165-78. doi:10.1099/00222615-39-3-165.

Cunningham, Madeleine W. 2012. « Streptococcus and Rheumatic Fever »: *Current Opinion in Rheumatology* 24 (4): 408-16. doi:10.1097/BOR.0b013e32835461d3.

Decoster, Anne. 2016. « Streptocoques ». Consulté le juillet 28. <http://anne.decoستر.free.fr/strepto/strepto.htm>.

Derbré, Séverine, Patricia Licznar-Fajardo, et Julien Sfeir. 2013. « Intérêt des huiles essentielles dans les angines à *Streptococcus pyogenes* ». *Actualités Pharmaceutiques* 52 (530): 46-50. doi:10.1016/j.actpha.2013.09.011.

Dinkla, Katrin, Manfred Rohde, Wouter T.M. Jansen, Edward L. Kaplan, Gursharan S. Chhatwal, et Susanne R. Talay. 2003. « Rheumatic Fever-associated *Streptococcus Pyogenes* Isolates Aggregate Collagen ». *Journal of Clinical Investigation* 111 (12): 1905-12. doi:10.1172/JCI200317247.

drpenurie. 2013. « Strepto-Test, tu peux pas test. » *Dr Pénurie*. juillet 1. <https://drpenurie.wordpress.com/2013/07/01/strepto-test-tu-peux-pas-test/>.

Eapen, Valsamma. 2011. *Autism: A Neurodevelopmental Journey from Genes to Behaviour*. Rijeka, Croatia: InTech.

Edvard. 2015. « L'Echo Coeur: les différentes coupes ». *Le Gazier*. mars 31. <http://legazier.com/echo-coeur-coupes/>.

« ÉLECTROCARDIOGRAMME ». 2016. Consulté le juillet 28. <http://pages.videotron.com/angkor/3%20ECG2.htm>.

Esposito, Susanna, Sonia Bianchini, Michele Fastiggi, Monica Fumagalli, Laura

Andreozzi, et Donato Rigante. 2015. « Geoepidemiological Hints about Streptococcus Pyogenes Strains in Relationship with Acute Rheumatic Fever ». *Autoimmunity Reviews* 14 (7): 616-21. doi:10.1016/j.autrev.2015.03.001.

Fazakas, André Georges. 1941. « Manifestations dermatologiques de la maladie de Bouillaud ». Nancy: Faculté de médecine.

Filleron, A., H. Marchandin, M. Rodière, et E. Jeziorski. 2010. « Manifestations inflammatoires réactionnelles multifocales après infection invasive à Streptococcus pyogenes de type M1 ». *Archives de Pédiatrie* 17 (9): 1300- 1303. doi:10.1016/j.arcped.2010.06.004.

« FMPMC-PS - Bactériologie - Niveau DCEM1 ». 2003. mars 24. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.4.html>.

Fourcade, J. 2006. « Néphropathies glomérulaires ».

Gewitz, M. H., R. S. Baltimore, L. Y. Tani, C. A. Sable, S. T. Shulman, J. Carapetis, B. Remenyi, et al. 2015. « Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography: A Scientific Statement From the American Heart Association ». *Circulation* 131 (20): 1806- 18. doi:10.1161/CIR.0000000000000205.

Gopal, Rakesh, S. Harikrishnan, S. Sivasankaran, V.K. Ajithkumar, T. Titus, et J.M. Tharakan. 2012. « Once Weekly Azithromycin in Secondary Prevention of Rheumatic Fever ». *Indian Heart Journal* 64 (1): 12- 15. doi:10.1016/S0019-4832(12)60004-2.

Grenet, Henri. 1949. *La Maladie de Bouillaud : Rhumatisme articulaire aigu et formes extra-articulaires*.

Guillemot, Didier, Philippe Weber, Philippe Bidet, Robert Cohen, Yves Péan, Patrick Choutet, Claire Poyart, Claire Bernède, Edouard Bingen, et Henri Portier. 2007. « Sensibilité aux macrolides et apparentés de Streptococcus pyogenes (SGA) au cours des angines aiguës en France, hiver 2005-2006 ». *BEH* 33 (juillet): 291-93.

inrs. 2012. « Streptococcus pyogenes ». juillet. [http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/\(allDocParRef\)/Streptococcus](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/Streptococcus).

« Je m'informe sur l'insuffisance mitrale avec docvadis. » 2016. Consulté le août 21. http://www.docvadis.fr/cardiosaintmaximin/page/notre_guide_medical/les_maladies_des_valves_cardiaques/je_m_informe_sur_l_insuffisance_mitrاله.html.

« Jean-Baptiste BOUILLAUD, 1796 - 1881 ». 2014. février 15. http://medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/bouillaud_jb.html.

Johnson, DR. 2006. « Characterization of Group A Streptococci (Streptococcus Pyogenes) : Correlation of M-Protein and Emm-Gene Type with T-Protein Agglutination Pattern and Serum Opacity Factor ». *Journal of Medical Microbiology*, février, 157-64.

Lutembacher, René. 1947. *Rhumatisme articulaire aigu : Maladie de Bouillaud*. Masson & Cie. Paris.

Martin, William John, Andrew C. Steer, Pierre Robert Smeesters, Joanne Keeble, Michael Inouye, Jonathan Carapetis, et Ian P. Wicks. 2015. « Post-Infectious Group A Streptococcal Autoimmune Syndromes and the Heart ». *Autoimmunity Reviews* 14 (8): 710-25. doi:10.1016/j.autrev.2015.04.005.

McNamara, Case W. 2006. « Molecular Analysis of Streptococcus Pyogenes M1 Protein ». San Diego: California. <https://escholarship.org/uc/item/59v718tf#page-1>.

Mirabel, Mariana, Thomas Fauchier, Raoul Bacquelin, Muriel Tafflet, Agnès Germain, Corinne Robillard, Bernard Rouchon, Eloi Marijon, et Xavier Jouven. 2015. « Echocardiography Screening to Detect Rheumatic Heart Disease ». *International Journal of Cardiology* 188 (juin): 89-95. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.007.

Mota, Cleonice Carvalho Coelho, Zilda Maria Alves Meira, Rosangela Nicoli Graciano, Fernando Felipe Graciano, et Fátima Derlene Rocha Araújo. 2015. « Rheumatic Fever Prevention Program: Long-Term Evolution and Outcomes ». *Frontiers in Pediatrics* 2 (janvier). doi:10.3389/fped.2014.00141.

Nitsche-Schmitz, Daniel, et Abhinay Sharma. 2014. « Challenges to Developing Effective Streptococcal Vaccines to Prevent Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease ». *Vaccine: Development and Therapy*, mai, 39. doi:10.2147/VDT.S45037.

Olivier, C. 2000. « Rheumatic fever--is it still a problem? » *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 45 (90001): 13-21. doi:10.1093/jac/45.suppl_1.13.

Olivier, C., Henri Portier, Robert Cohen, B. Schlemmer, I. Boucot, et D. Peyramond. 1999. « Rhumatisme articulaire aigu : résultats d'une enquête nationale (1995-1997) ». *BEH* 12 (mars): 45-47.

Ordre national des pharmaciens. 2015. « Le dépistage - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens ». <http://www.ordre.pharmacien.fr>. avril 29. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Le-depistage>.

Perricone, Carlo, Shunit Rinkevich, Miri Blank, Natalie Landa-Rouben, Cristiano Alessandri, Fabrizio Conti, Jonathan Leor, Yehuda Shoenfeld, et Guido Vatesini. 2014. « The Autoimmune Side of Rheumatic Fever ». *The Israel Medical Association Journal: IMAJ* 16 (10): 654-55.

Pharmaétudes. 2015. « Macrolides et apparentés : groupe MLS (Macrolides - Lincosamines - Synergistines) ». Consulté le juillet 20.

Punukollu, Mallika, Nadine Mushet, Marisa Linney, Colm Hennessy, et Michael Morton. 2015. « Neuropsychiatric Manifestations of Sydenham's Chorea: A Systematic Review ». *Developmental Medicine & Child Neurology* 58 (1): 16-28. doi:10.1111/dmcn.12786.

« Rheumatic Fever: MedlinePlus Medical Encyclopedia ». 2016. juillet 7. <https://medlineplus.gov/ency/article/003940.htm>.

Rouchon, B. 2006. « Le rhumatisme articulaire aigu ». *situation sanitaire en Nouvelle-Calédonie*.

Russell, Kathryn, Ross Nicholson, et Rajeshni Naidu. 2014. « Reducing the Pain of Intramuscular Benzathine Penicillin Injections in the Rheumatic Fever Population of Counties Manukau District Health Board: Reducing the Pain of Benzathine Penicillin Injections ». *Journal of Paediatrics and Child Health* 50 (2): 112-17. doi:10.1111/jpc.12400.

« Schéma d'une bactérie | ScienceJunior.fr ». 2016. Consulté le août 21. <http://sciencejunior.fr/biologie/les-bacteries/attachment/schema-bacterie>.

Seckeler, Michael D., et Tracey Hoke. 2011. « The Worldwide Epidemiology of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease ». *Clinical Epidemiology*, février, 67. doi:10.2147/CLEP.S12977.

Sende, Jean. 2016. « Intervalle QT ». Consulté le août 21. http://www.ednes.com/ecg_ex/anaint2.htm.

Sergent, J. S. 1993. « Acute Rheumatic Fever ». *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 104: 15-23-25.

Singhi, A. K., P. Bobhate, et M. Kappanayil. 2010. « Acute Rheumatic Fever: Subcutaneous Nodules and Carditis ». *Circulation* 121 (7): 946-47. doi:10.1161/CIR.0b013e3181d30e96.

« Streptococcus pyogenes ». 2016. *Wikipédia*. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Streptococcus_pyogenes&oldid=127983078.

« Streptocoques - Encyclopédie médicale - Medix ». 2016. Consulté le juillet 28. <http://www.medix.free.fr/sim/streptocoque-bacteriologie.php>.

Taboulet, Pierre. 2016. « Formation à « l'ECG de A à Z » ». Consulté le juillet 28. http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_alpha.php?terme_lex=t&id_lex=442.

« Terminologie et normes ». 2016. Consulté le août 21. http://www.uvp5.univ-paris5.fr/UV_MED/ECG/DATAS/MODULE1/TermNorm.htm.

« Titrage des anticorps anti-streptodornase B (ASD), ASD-Kit de bioMérieux ». 2016. Consulté le août 22. <http://www.microbiologie-medicale.fr/systematiquebacterienne/titrageasd.htm>.

« Titrage des anticorps anti-streptolysine (ASLO), ASL-Kit de bioMérieux ». 2016. Consulté le août 22. <http://www.microbiologie-medicale.fr/systematiquebacterienne/titrageaslo.htm>.

Uzma, Malik, Noor-us-Saba, et Qazilbash Ali Abbas. 2005. « Antibigram Sensitivity Pattern of Streptococcus pyogenes and Streptococcus pneumoniae Isolated from Patients with Sore Throat and Pneumonia Infections ». *Pakistan Journal of Biological Sciences* 8 (8): 1146-51. doi:10.3923/pjbs.2005.1146.1151.

Vachée, A., E. Varon, E. Jouy, et D. Meunier. 2009. « Sensibilité aux antibiotiques chez les streptocoques (hors pneumocoque) et les entérocoques : données Onerba ». *Pathologie Biologie* 57 (3): 240-44. doi:10.1016/j.patbio.2007.12.009.

Vidal 2008: le dictionnaire. 2008. Issy-les-Moulineaux: Vidal.

Weltgesundheitsorganisation, éd. 1988. *Rhumatisme articulaire aigu et cardiopathies rhumatismales: rapport d'un groupe d'étude de l'OMS*. Série de rapports techniques / Organisation Mondiale de la Santé 764. Genève.

World Heart Federation. 2008. « Diagnostic et Prise en charge du Rhumatisme Articulaires Aigu (RAA) et des Cardiopathies Rhumatismales Chroniques (CRC) ».

Zaouali, R.M, H Drissa, et R Boussaada. 2004. « Rhumatisme articulaire aigu de l'adulte ». *EMC - Cardiologie-Angéiologie* 1 (2): 161-76. doi:10.1016/j.emcaa.2003.08.001.

Zawrotniak, Marcin, et Maria Rapala-Kozik. 2013. « Neutrophil Extracellular Traps (NETs) - Formation and Implications ». *Acta Biochimica Polonica* 60 (3): 277-84.

9. Annexes

Annexe 1 : Notice de la galerie API pour le streptocoque

REF 20 600

07625J - fr - 2009/01

api® 20 Strep

IVD

Système d'identification des *Streptococcaceae* et germes apparentés

INTRODUCTION ET OBJET DU TEST

API 20 Strep est un système standardisé associant 20 tests biochimiques qui présentent un grand pouvoir discriminant. Il permet de faire un diagnostic de groupe ou d'espèce pour la plupart des streptocoques, entérocoques et pour les germes apparentés les plus courants. La liste complète des bactéries qu'il est possible d'identifier avec ce système est présente dans le Tableau d'identification en fin de notice.

PRINCIPE

La galerie API 20 Strep comporte 20 microtubes contenant les substrats déshydratés pour la mise en évidence d'activités enzymatiques ou de fermentation de sucres.

Les tests enzymatiques sont inoculés avec une suspension dense, réalisée à partir d'une culture pure, qui reconstitue les milieux. Les réactions produites pendant la période d'incubation se traduisent par des virages colorés spontanés ou révélés par l'addition de réactifs.

Les tests de fermentation sont inoculés avec un milieu enrichi (contenant un indicateur de pH) qui réhydrate les sucres. La fermentation des carbohydrates entraîne une acidification se traduisant par un virage spontané de l'indicateur coloré.

La lecture de ces réactions se fait à l'aide du Tableau de Lecture et l'identification est obtenue à l'aide du Catalogue Analytique ou d'un logiciel d'identification.

PRESENTATION (Coffret de 25 tests)

- 25 galeries API 20 Strep
- 25 boîtes d'incubation
- 25 ampoules d'API GP Medium
- 25 fiches de résultats
- 1 notice

COMPOSITION

Galerie

La composition de la galerie API 20 Strep est reportée dans le tableau de lecture de cette notice.

Milieu

API GP Medium 2 ml	L-cystine Tryptone (origine bovine/porcine) Chlorure de sodium Sulfite de sodium Rouge de phénol Eau déminéralisée pH : 7,4 - 7,6	0,5 g 20 g 5 g 0,5 g 0,17 g qsp 1000 ml
--------------------------	---	--

Les quantités indiquées peuvent être ajustées en fonction des titres des matières premières.

REACTIFS ET MATERIEL NECESSAIRES MAIS NON FOURNIS

Réactifs / Instrumentation

- API® Suspension Medium, 2 ml (Réf. 70 700)
- Réactifs :
 - NIN (Réf. 70 491)
 - VP 1 + VP 2 (Réf. 70 422)
 - ZYM A (Réf. 70 494)
 - ZYM B (Réf. 70 493)
- Huile de paraffine (Réf. 70 100)
- McFarland Standard (Réf. 70 900) point 4 ou DENSIMAT (Réf. 99 234)
- Catalogue Analytique API 20 Strep (Réf. 20 690) ou logiciel d'identification **apiweb™** (Réf. 40 011) (consulter bioMérieux)
- Gélose Columbia au sang (Réf. 43 041)
- Bouillon Schaedler (éventuellement)

Matériel

- Ecouillons
- Pipettes ou PSipettes
- Portoir pour ampoules
- Protège-ampoule
- Jarre anaérobie
- Equipement général de laboratoire de bactériologie

PRECAUTIONS D'UTILISATION

- Pour diagnostic *in vitro* et contrôle microbiologique.
- Pour usage professionnel uniquement.
- Ce coffret contient des composants d'origine animale. La maîtrise de l'origine et/ou de l'état sanitaire des animaux ne pouvant garantir de façon absolue que ces produits ne contiennent aucun agent pathogène transmissible, il est recommandé de les manipuler avec les précautions d'usage relatives aux produits potentiellement infectieux (ne pas ingérer; ne pas inhaler).
- Les prélèvements, cultures bactériennes et produits ensemencés doivent être considérés comme potentiellement infectieux et doivent être manipulés de façon appropriée par un personnel compétent et averti. Les techniques aseptiques et les précautions usuelles de manipulation pour le groupe bactérien étudié doivent être respectées tout au long de la manipulation ; se référer à "CLSI M29-A, *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline* - Révision en vigueur". Pour informations complémentaires sur les précautions de manipulation, se référer à "Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories - CDC/NIH - Dernière édition", ou à la réglementation en vigueur dans le pays d'utilisation.
- Ne pas utiliser les réactifs après la date de péremption.
- Avant utilisation, s'assurer de l'intégrité de l'emballage et des composants.
- Ne pas utiliser de galeries ayant subi une altération physique : cupule déformée, sachet déshydratant ouvert, ...
- Il est recommandé de réaliser un contrôle qualité avant d'utiliser chaque nouvelle ampoule de réactif ZYM B.

- Ouvrir les ampoules délicatement comme suit :
 - Placer l'ampoule dans le protège-ampoule.
 - Tenir l'ensemble verticalement dans une main (bouchon blanc vers le haut).
 - Bien enfoncer le bouchon.
 - Exercer une pression horizontale avec le pouce sur la partie striée du bouchon de façon à casser l'extrémité de l'ampoule.
 - Retirer l'ampoule du protège-ampoule et conserver le protège-ampoule pour une utilisation ultérieure.
 - Enlever délicatement le bouchon.
- Les performances présentées sont obtenues avec la méthodologie indiquée dans cette notice. Toute déviation de méthodologie peut altérer les résultats.
- L'interprétation des résultats du test doit être faite en tenant compte du contexte clinique ou autre, de l'origine du prélèvement, des aspects macro et microscopiques de la souche et éventuellement des résultats d'autres tests, en particulier de l'antibiogramme.



CONDITIONS DE STOCKAGE

Les galeries et milieux se conservent à 2-8°C jusqu'à la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.

ECHANTILLONS (PRELEVEMENT ET PREPARATION)

API 20 Strep ne doit pas être utilisé directement à partir des prélèvements d'origine clinique ou autre. Les microorganismes à identifier doivent dans un premier temps être isolés sur un milieu de culture adapté selon les techniques usuelles de bactériologie.

MODE OPERATOIRE

Sélection des colonies

Après isolement et vérification de l'appartenance de la souche à identifier à la famille des *Streptococcaceae* (réaction de Gram, catalase) :

- Noter le type d'hémolyse sur la fiche de résultats (21^e test).
- Prélever une colonie bien isolée (Note 1) et la mettre en suspension dans 0,3 ml d'eau stérile. Bien homogénéiser.
- Inonder une boîte de gélose Columbia au sang de mouton (Note 2) avec cette suspension (ou écouvillonner stérilement toute la surface de la gélose).
- Incuber la boîte 24 heures (± 2 heures) à 36°C $\pm$ 2°C en anaérobiose.

NOTE 1 : Les Streptocoques β -hémolytiques et les Entérocoques donnent des colonies de taille suffisante après 24 heures d'incubation. Pour les autres Streptocoques, il est préférable de prélever des colonies de 48 heures. Pour les souches de culture difficile (très petites colonies à 48 heures) il est recommandé d'opérer de la manière suivante :

- Cultiver la colonie dans 1 ml de bouillon de Schaedler à 36°C $\pm$ 2°C pendant 5 heures.
- Inonder une boîte de gélose Columbia au sang de mouton avec la totalité de cette culture. Eliminer l'excédent.
- Incuber la boîte 18 à 24 heures à 36°C $\pm$ 2°C en anaérobiose.

NOTE 2 : Pour obtenir une pousse suffisante, il est préférable de préparer 2 gélules quand la souche est susceptible d'être un Pneumocoque.

Préparation de la galerie

- Réunir fond et couvercle d'une boîte d'incubation et répartir environ 5 ml d'eau distillée ou déminéralisée [ou toute eau sans additif ou dérivés susceptibles de libérer des gaz (Ex : Cl₂, CO₂ ...)] dans les alvéoles pour créer une atmosphère humide.
- Inscrire la référence de la souche sur la languette latérale de la boîte. (Ne pas inscrire la référence sur le couvercle, celui-ci pouvant être déplacé lors de la manipulation).
- Sortir la galerie de son emballage individuel.
- Placer la galerie dans la boîte d'incubation.

Préparation de l'inoculum

- Ouvrir une ampoule d'API Suspension Medium (2 ml) comme indiqué au paragraphe "Précautions d'utilisation" ou utiliser un tube contenant 2 ml d'eau distillée sans additif.
- A l'aide d'un écouvillon, prélever toute la culture préalablement préparée.
- Réaliser une suspension très dense : **opacité supérieure à 4 de McFarland**. Cette suspension doit être utilisée extemporanément.

Inoculation de la galerie

- Dans la première moitié de la galerie (tests VP à ADH) répartir la suspension précédente en évitant la formation de bulles (pour cela, incliner la boîte d'incubation vers l'avant et placer la pointe de la pipette ou de la PSlpette sur le côté de la cupule) :
 - pour les tests VP à LAP : environ 100 μ l dans chaque cupule.
 - pour le test ADH : remplir uniquement le tube.
- Dans la deuxième moitié de la galerie (tests RIB à GLYG) :
 - ouvrir une ampoule d'API GP Medium comme indiqué au paragraphe "Précautions d'utilisation" et y transférer le reste de la suspension, soit 0,5 ml au minimum. Bien homogénéiser.
 - répartir cette nouvelle suspension dans les tubes uniquement.
- Remplir les cupules des tests soulignés **ADH à GLYG** avec de l'huile de paraffine en formant un ménisque convexe.
- Refermer la boîte d'incubation.
- Incuber à 36°C $\pm$ 2°C en aérobiose pendant 4H00 - 4H30 pour une première lecture et 24 heures (± 2 heures) si nécessaire pour une deuxième lecture.

LECTURE ET INTERPRÉTATION

Lecture de la galerie

Après 4 heures d'incubation :

- Ajouter les réactifs :
 - test VP : 1 goutte de VP 1 et VP 2.
 - test HIP : 2 gouttes de NIN.
 - tests PYRA, α GAL, β GUR, β GAL, PAL, LAP : 1 goutte de ZYM A et ZYM B (*).
- (*) Il est recommandé de contrôler chaque ampoule de réactif ZYM B avant la 1^{ère} utilisation. Pour cela, il est recommandé d'utiliser la souche ATCC 700400 mentionnée au paragraphe Contrôle Qualité afin d'exclure tout réactif défectueux.
- Attendre 10 minutes, puis lire toutes les réactions en se référant au Tableau de Lecture. Si nécessaire, exposer la galerie à une lampe forte (1000 W) 10 secondes pour décolorer le réactif en excès dans les tubes PYRA à LAP.

Une réincubation est nécessaire dans les cas suivants :

- faible discrimination ;
- profil inacceptable ou profil douteux ;
- si, pour le profil obtenu, la note suivante est indiquée :

IDENTIFICATION NON VALIDE
AVANT 24 H D'INCUBATION

Alors, relire après 24 heures les réactions ESC, ADH et RIB à GLYG sans relire les réactions enzymatiques (HIP, PYRA, α GAL, β GUR, β GAL, PAL, LAP) et VP. Noter toutes les réactions sur la fiche de résultats.

Interprétation

L'identification est obtenue à partir du profil numérique.

- Détermination du profil numérique :

Sur la fiche de résultats, les tests sont séparés par groupes de trois et une valeur 1, 2 ou 4 est indiquée pour chacun. En additionnant à l'intérieur de chaque groupe les valeurs correspondant à des réactions positives, on obtient 7 chiffres qui constituent le profil numérique.

- Identification :

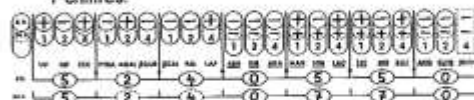
Elle est réalisée à partir de la base de données (V7.0)

* à l'aide du Catalogue Analytique :

- Rechercher le profil numérique dans la liste des profils.

* à l'aide du logiciel d'identification **apiweb™** :

- Entrer manuellement au clavier le profil numérique à 7 chiffres.



5 240 550 / 5 240 770 *Streptococcus mutans*

NOTE : La réaction hémolytique constitue le 21^e test ; la β -hémolyse est considérée comme positive et sa valeur numérique est 4. Toute autre réaction hémolytique est considérée comme négative et sa valeur numérique est 0. Toutefois, ces caractères ont une valeur indicative pour l'identification de certaines espèces.

CONTROLE DE QUALITE

Les milieux, galeries et réactifs font l'objet de contrôles de qualité systématiques aux différentes étapes de leur fabrication. Un contrôle bactériologique des tests de la galerie est de plus réalisable par l'utilisateur avec la souche

1. *Streptococcus equi* spp *zooepidemicus* ATCC 700400 de préférence ou la souche suivante :

2. *Streptococcus uberis*

ATCC 700407

ATCC : American Type Culture Collection, 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209, USA.

	VP	HIP	ESC	PYRA	α GAL	β GUR	β GAL	PAL	LAP	ADH	RIB	ARA	MAN	SOR	LAC	TRE	INU	RAF	AMD	GLYG
1.	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+
2.	+	+	+	V	V	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-

- Ce résultat peut varier en fonction du milieu de culture utilisé.

- Inoculum ajusté entre 4,5 et 5,5 McF avec DENSIMAT.

- Profils obtenus après : - 4 heures d'incubation pour les tests VP à LAP
- 24 heures d'incubation pour les tests ADH à GLYG.

- Souches cultivées sur gélose Columbia au sang de mouton.

Il est de la responsabilité de l'utilisateur de s'assurer que le contrôle de qualité est mis en oeuvre conformément à la législation locale en vigueur.

LIMITES DU TEST

- Le système API 20 Strep est destiné à l'identification des espèces présentes dans la base de données (voir Tableau d'Identification en fin de notice), et à elles seules. Il ne peut être utilisé pour identifier d'autres microorganismes ou exclure leur présence.
- Certaines souches de *Streptococcus porcinus* peuvent être identifiées à *Streptococcus agalactiae*.
- Seules des cultures pures contenant un seul type de microorganisme doivent être utilisées.

RESULTATS ATTENDUS

Se référer au Tableau d'Identification en fin de cette notice pour les résultats attendus des différentes réactions biochimiques.

PERFORMANCES

- Après 4 heures d'incubation :
2336 souches de diverses origines et souches de collection appartenant aux espèces de la base de données ont été testées :
- 87,9% des souches ont été correctement identifiées (avec ou sans tests complémentaires).
- 5,7% des souches n'ont pas été identifiées.
- 6,4% des souches ont été mal identifiées.

- Après 24 heures d'incubation :

3782 souches de diverses origines et souches de collection appartenant aux espèces de la base de données ont été testées :

- 93,4% des souches ont été correctement identifiées (avec ou sans tests complémentaires).
- 3,2% des souches n'ont pas été identifiées.
- 3,4% des souches ont été mal identifiées.

ELIMINATION DES DECHETS

Eliminer les réactifs utilisés ou non utilisés ainsi que les matériels à usage unique contaminés en suivant les procédures relatives aux produits infectieux ou potentiellement infectieux.

Il incombe à chaque laboratoire de gérer les déchets et les effluents qu'il produit selon leur nature et leur dangerosité, et d'en assurer (ou faire assurer) le traitement et l'élimination selon les réglementations applicables.

TABLEAU DE LECTURE

TESTS	COMPOSANTS ACTIFS	QTE (mg/cup.)	REACTIONS/ENZYMES	RESULTATS			
				NEGATIF		POSITIF	
VP	sodium pyruvate	1,9	production d'acétolaine (Voges Proskauer)	Incolore		Rose-Rouge	
HIP	acide hippurique	0,4	hydrolyse (acide HIPpurique)	NIN / jusqu'à 10 min			
ESC	esculine citrate de fer	1,16 0,152	hydrolyse β -glucosidase (ESCuline)	Incolore/Bleu pâle Gris-bleuté		Bleu foncé/Violet	
				4 h Incolore Jaune pâle	24 h Incolore Jaune pâle Gris clair	4 h Noir Gris	24 h Noir
PYRA	acide pyroglutamique- β -naphtylamide	0,0256	PYRrolidonyl Arylamidase	ZYMA + ZYM B / 10 min (PYRA à LAP) (1) au besoin décoloré par éclaircissement intense			
α GAL	6-bromo-2-naphtyl- α -D- galactopyranoside	0,0376	α -GALactosidase	Incolore ou Orange très pâle		Orange	
β GUR	acide naphthol-ASBI- glucuronique	0,0637	β -GIUCuRonidase	Incolore		Violet	
β GAL	2-naphtyl- β -D- galactopyranoside	0,0306	β -GALactosidase	Incolore ou Violet très pâle		Bleu	
PAL	2-naphtyl phosphate	0,0244	Phosphatase ALcaline	Incolore ou Violet très pâle		Violet	
LAP	L-leucine- β -naphtylamide	0,0256	Leucine AminoPeptidase	Incolore		Violet	
ADH	L-arginine	1,9	Arginine DiH-drolase	Incolore		Orange	
RIB	D-ribose	1,4	acidification (RIBose)	Jaune		Rouge	
ARA	L-arabinose	1,4	acidification (ARABinose)	4 h Rouge	24 h Orange/ Rouge	4 h Orange/ Jaune	24 h Jaune
MAN	D-mannitol	1,36	acidification (MANnitol)	Rouge	Orange/ Rouge	Orange/ Jaune	Jaune
SOR	D-sorbitol	1,36	acidification (SORbitol)	Rouge	Orange/ Rouge	Orange/ Jaune	Jaune
LAC	D-lactose (origine bovine)	1,4	acidification (LACtose)	Rouge	Orange/ Rouge	Orange/ Jaune	Jaune
TRE	D-tréhalose	1,32	acidification (TREhalose)	Rouge	Orange/ Rouge	Orange/ Jaune	Jaune
INU	inuline	5,12	acidification (INUline)	Rouge	Orange/ Rouge	Orange/ Jaune	Jaune
RAF	D-raffinose	3,12	acidification (RAFfinose)	Rouge	Orange/ Rouge	Orange/ Jaune	Jaune
AMQ	amidon (2)	2,56	acidification (AMIDon)	Rouge	Orange/ Rouge	Orange/ Jaune	Jaune
GLYG	glycogène	1,28	acidification (GLYcoGène)	Rouge ou Orange		Jaune franc	

(1) Lors d'une deuxième lecture après 24 heures d'incubation, on peut remarquer un dépôt dans les tubes où ont été ajoutés les réactifs ZYM A et ZYM B. Ce phénomène est normal et ne doit pas être pris en considération.

(2) L'acidification de l'amidon est fréquemment moins forte que celle des autres sucres.

(3) Une coloration rose pâle obtenue après 10 minutes doit être considérée négative.

- Les quantités indiquées peuvent être ajustées en fonction des titres des matières premières.
- Certaines cupules contiennent des composants d'origine animale, notamment des peptones.

METHODOLOGIE p. I
TABLEAU D'IDENTIFICATION p. II

BIBLIOGRAPHIE p. III
TABLE DES SYMBOLES p. IV

bioMérieux, le logo bleu, API et *apiweb* sont des marques utilisées, déposées et/ou enregistrées appartenant à bioMérieux SA ou à l'une de ses filiales. Les autres marques et noms de produits mentionnés dans ce document sont des marques commerciales de leurs détenteurs respectifs.

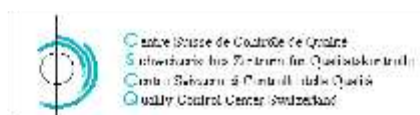


bioMérieux SA
au capital de 12 029 370 €
RCS LYON 673 620 399
69280 Marcy-l'Etoile / France
Tél. 33 (0)4 78 87 20 00
Fax 33 (0)4 78 87 20 90
<http://www.biomerieux.com>

bioMérieux, Inc
Box 15969,
Durham, NC 27704-0969 / USA
Tél. (1) 919 620 20 00
Fax (1) 919 620 22 11

Imprimé en France





WHO collaborating
Centre for Laboratory
Quality Assurance



SIS 051



FICHE TECHNIQUE 10 :
Test rapide pour la détection du
Streptocoque β hémolytique du groupe
A, dans un prélèvement rhino-
pharyngé

A la fin de la lecture de ce document vous devez :

- Être capable de faire le test correctement.
- Être capable d'interpréter le test correctement.
- Identifier et corriger les principales sources d'erreur.

1. Pourquoi ?

- Le diagnostic du Streptocoque β hémolytique du groupe A (auss appelé *Streptococcus pyogenes*) a une grande importance en bactériologie médicale car ce germe est responsable de la majorité des infections humaines à streptocoques. La transmission est directe, d'être humain à être humain, car la bactérie, très fragile, survit peu dans le milieu extérieur. Les angines à streptocoques sont fréquentes chez l'enfant avec une prédominance entre 5 et 10 ans.

- Principales pathologies liées au Streptocoque β hémolytique du groupe A.

Les infections de la sphère rhino-pharyngée non traitées peuvent provoquer de graves complications telles que :

- rhumatisme articulaire aigu (RAA) avec atteinte cutanée et surtout cardiaque : endocardite, myocardite, péricardite et risque des séquelles valvulaires. Il survient quelques semaines après une infection aiguë streptococcique.
- glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique, pouvant provoquer une insuffisance rénale chronique.

- Morphologie :

Coques à Gram +, déposés en chaînettes, immobiles, non sporulés, apparaissant parfois capsulés.



2. Principe des tests rapides

Ils consistent à détecter l'antigène streptococcique A par réaction avec des anticorps anti-streptococciques.

3. Pourquoi ?

Ils permettent de différencier les angines virales (70 à 80 % des causes d'angines) des angines dues aux Streptocoques β hémolytiques du groupe A¹. Cette différenciation présente des avantages tels que :

- réduction de la prescription d'antibiotique,
- abaissement des résistances aux antibiotiques,
- diminution des coûts.

C'est un examen :

- simple, rapide (1 ½ à 5 minutes), fiable avec une spécificité de 97,9% et une sensibilité > 90% (dans les meilleures conditions, cf point 5.), reproductible.

4. Comment ?

Phase pré analytique

SUIVRE VOTRE MODE D'EMPLOI TRÈS PRÉCISEMENT, NE PAS DÉPASSER LES TEMPS INDICÉS.

Matériel : tube à essai, écouvillon(s), bandelette ou cassette réactive, flacons de réactifs, chronomètre.

Prélèvement : les prélèvements de gorge, de sérosité, de pus ou de sécrétions doivent être rapidement traités car le germe est fragile dans le milieu extérieur. Il est essentiel d'effectuer un prélèvement correct.

Conservation des trousses : dépend des fabricants (entre 15 et 30 °C ou au réfrigérateur). Si la trousse est au réfrigérateur, attendre qu'elle soit à température ambiante avant de l'utiliser.

Marche à suivre

- 1) Identifier l'échantillon du patient.
- 2) Ouvrir la pochette contenant l'écouvillon stérile.
- 3) Frotter l'amygdale avec l'écouvillon et le déposer dans le tube à essai.
- 4) Ne pas toucher les lèvres, les gencives, la langue, l'intérieur des joues ou les dents.

Phase analytique

IL EST RECOMMANDÉ DE TRAITER IMMÉDIATEMENT LES ÉCHANTILLONS APRÈS LE PRÉLÈVEMENT

- 5) Déposer une ou plusieurs gouttes ^M du réactif A (nitrate de sodium) dans le tube à essai puis une ou plusieurs gouttes ^M du réactif B (acide acétique). Éviter tout contact avec les muqueuses, les yeux, la peau.

^M : selon votre mode d'emploi

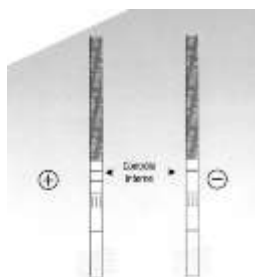
- 6) Après avoir attendu le temps indiqué sur votre mode d'emploi, presser l'écouvillon sur la paroi du tube avant de le retirer.
- 7) Mettre la bandelette réactive dans le tube, ou verser le contenu du tube dans le puits échantillon de la cassette réactive (en fonction de la méthode utilisée). Attendre le temps indiqué sur votre mode d'emploi (de 1 ½ à 5 minutes).

Résultats et interprétation IL NE FAUT EN AUCUN CAS DEPASSER LE TEMPS DE LECTURE DU TEST

8) Le test est positif quand un nouveau trait de couleur apparaît, négatif lorsqu'il n'y a pas de deuxième trait qui apparaît, invalide si aucun trait de couleur n'apparaît.

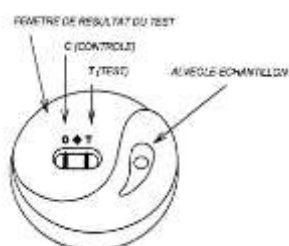
Exemples de deux tests différents :

Avec bandelette réactive



- **POSITIF** : La présence des Streptocoques du groupe A est révélée par l'apparition de deux lignes.
- **NEGATIF** : La ligne supérieure (contrôle interne) n'est pas liée au résultat. Elle apparaît également en l'absence du Streptocoque du groupe A. Elle permet de contrôler que le test a été correctement effectué et que les réactifs fonctionnent correctement.
- **INVALIDE** : aucune bande de couleur n'apparaît.

Avec cassette réactive



- **POSITIF** : En plus de la bande de contrôle apparaît une bande colorée dans la zone de test-patient (T).
- **NEGATIF** : Aucune bande n'apparaît dans la zone de test-patient (T). Une bande apparaît dans la zone de contrôle (C).
- **INVALIDE** : aucune bande de couleur n'apparaît.

5. Limite du test

- (a) La précision du test dépend de la qualité de l'échantillon prélevé.
- (b) Les résultats faux-négatifs peuvent être dus à un prélèvement incorrect ou à un prélèvement effectué alors que le taux d'antigène (quantité de bactéries) est encore faible. En effet, une concentration de l'antigène inférieure à la limite de sensibilité du test donnera un résultat négatif².
- (c) Les résultats faux-positifs (très rares) peuvent être liés à la présence d'une forte concentration de *Staphylococcus aureus*.

6. Principales causes d'erreur

- mauvaise technique (difficultés de manipulation, de lecture^{2,3}),
- difficulté du prélèvement, surtout chez les enfants,
- analyse n'étant pas effectuée immédiatement après le prélèvement,
- inversion des réactifs,
- temps de lecture du test non respecté (risque de faux-positifs en cas d'interprétation retardée),
- inversion d'échantillons de patients,
- erreur de transcription des résultats.

Obligations légales : à partir du 1^{er} janvier 2005 les tests rapides pour la détection du Streptococcus β hémolytique du groupe A sont soumis au Contrôle de Qualité Externe (CQE) obligatoire.

7. Références :

- ¹ Pourquoi doit-on faire des prélèvements de gorge pour la recherche du streptocoque du groupe A au cours des pharyngites. J.-Cl. Pechère, Méd. et Hyg., 23 octobre 1996, 54 : 1901-5.
- ² Le test d'angine en deux minutes trente. Impact médecine, 24 septembre 2002 ; 24 : 16-19.
- ³ External Quality Control Results for Group A Streptococcal Antigen Obtained with Direct Antigen Tests. P.-A. Morandi, A. Deom, A. Mauris, P. Rohner. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis (2003) 22 : 670-674.

Mars 2005

Anne Mauris, Pierre-Alain Morandi, André Deom

© 2005, CSCQ. AUCUNE COPIE DE CE DOCUMENT N'EST AUTORISÉE SANS L'ACCORD DU CSCQ.

CSCQ, 2 CHEMIN DU PETIT-BEL-AIR, CH - 1225 CHENE-BOURG

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 30 septembre 2016

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : PIERREVELCIN Arnaud

Sujet : Le rhumatisme articulaire aigu : prise en charge à l'officineJury :

Président : M. Raphael DUVAL, Professeur

Directeur : M. Raphael DUVAL, Professeur

Juges : M. Jean-Yves JOUZEAU, Professeur
Mme Marie-Aline HADET, Pharmacien
Mme Flore FAYON, Pharmacien

Vu,

Nancy, le

26/08/2016

Le Président du Jury et Directeur de Thèse

M. Raphael DUVAL
Dr. R. DUVAL

Vu et approuvé,

Nancy, le

30.08.2016

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le

12 SEP. 2016

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9207.

N° d'identification :

TITRE

Le Rhumatisme articulaire aigu : prise en charge à l'officine

Thèse soutenue le : 30 septembre 2016

Par : Pierrevelcin Arnaud

RESUME :

Le rhumatisme articulaire aigu est une pathologie décrite depuis l'époque antique, mais c'est le docteur Jean-Baptiste BOUILLAUD qui fit la première description précise de la maladie. Il s'agit d'une complication d'une pharyngite au streptocoque β -hémolytique du groupe A. Elle touche en grande partie les enfants de 5 à 15 ans, et est potentiellement mortelle. Le mécanisme de pathogénicité n'est pas clairement élucidé ; on suppose que le RAA a une origine auto-immune, et qu'il faut une prédisposition génétique pour le contracter. Les principaux symptômes de la maladie sont la polyarthrite et l'insuffisance cardiaque liée à la valvulopathie. Mais on peut également retrouver des érythèmes cutanés, des nodules, une glomérulonéphrite, et une chorée de Sydenham. Le RAA a quasiment disparu des pays occidentaux, mais persiste dans les pays en voie de développement, où les accès aux soins sont limités. A ce jour, nous sommes capables de traiter la maladie, et les scientifiques ont quelques pistes pour développer un vaccin.

MOTS CLES : STREPTOCOQUE, VALVULOPATHIE, POLYARTHRITE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Professeur DUVAL Raphael	Laboratoire de microbiologie	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème ☐

Thèmes	1 RSciences fondamentales 3 RMédicament 5 - Biologie	2 RHygiène/Environnement 4 RAlimentation RNutrition 6 RPratique professionnelle
--------	--	---