

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2018

THESES 2018 TOU3 2000

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Florence NOUXET

L'angine : diagnostic, complications et traitements.

22 janvier 2018

Directeur de thèse : Jean Pierre SOUCHARD

JURY

Président : Jean-Pierre SOUCHARD

1er assesseur : Mathieu BERGE

2ème assesseur : Marine NOTA



PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 17 février 2017

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTÉ I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
M. HOUIN G.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SÉGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme BON C.	Biophysique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		PEM. PERE D.	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G.	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
Mme FONTAN C.	Biophysique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

REMERCIEMENTS

A chacun des membres du jury,

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre SOUCHARD, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Veuillez trouver ici toute mon admiration et ma reconnaissance. Je tenais tout d'abord à vous remercier pour la qualité et la clarté de votre enseignement tout au long de ma scolarité. De plus, votre soutien, vos conseils et votre disponibilité m'ont grandement aidé dans la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Docteur Mathieu BERGE, pour me faire l'honneur de participer à ce jury. Merci de juger mon travail et de l'intérêt porté à cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma considération et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Marine NOTA, merci d'avoir accepté sans réserve de rejoindre ce jury. Je tiens à lui signifier mon admiration et mon profond respect. Merci pour le temps accordé à ce travail. Puisse ces quelques lignes lui assurer ma reconnaissance.

A mes confrères,

A Monsieur le Docteur Patrick BAS pour son implication et son encouragement.

A Madame AUTISSIER, pour toutes les connaissances transmises. En ayant la chance de travailler à ses côtés, j'ai pu apprécier ses qualités professionnelles et humaines. J'espère me montrer digne de l'estime que j'ai pour elle.

A mes proches,

A Jérémy, mon médicament préféré, qui a su me soutenir et m'encourager tout au long de mes études. Merci de donner un sens au temps qui passe. Je tiens à le remercier tout particulièrement pour toutes les joies et tous les rires que nous partageons. Puisse cette thèse représenter le témoignage de toute l'adoration et de tout l'amour que je lui porte.

A Delphine, mon indispensable, qui m'a relevée plus d'une fois. Merci pour toutes ces discussions motivantes qui ont permis d'élaborer cette thèse. Son regard avisé ainsi que tout l'intérêt qu'elle m'accorde ont été un réel atout dans la construction de ce travail. Puisse ces quelques lignes exprimer tout l'amour et toute l'estime que j'ai pour ma grande sœur.

A mes parents, qui ont su se montrer compréhensifs durant mes études. Je tiens à les remercier pour leur grande implication dans ce travail. Puisse cette thèse leur prouver tout mon amour et signifier la fin de leur soucis.

A mes grands-mères Marcelle et Michelle, pour toute leur sagesse. Puisse cette thèse leur signifier toute mon admiration et tout mon amour.

A mes cousines Marie-France, Céline et Fanny, derrière qui je cours pour leur ressembler.

A Fabienne et Lionel, pour leur patience et leur aide tout au long de mes études.

A mes amis Marine, Cyrille, Jade, Nina, Laetitia, Sophie, des amis inconditionnels dans tous les moments de la vie.

Merci à vous.

Table des matières

INTRODUCTION -----	12
Première partie : -----	14
L'ANGINE ET SON DIAGNOSTIC -----	14
Chapitre 1 : Fondements de l'angine-----	15
1. Physiopathologie-----	15
2. Anatomie-----	15
2.1. Le pharynx-----	15
2.2. Les loges amygdaliennes-----	15
2.3. Les amygdales-----	16
3. Immunologie-----	17
3.1. Réactions immunitaires-----	17
3.1.1. La réaction immunitaire spontanée-----	17
3.1.2. La réaction immunitaire acquise-----	18
3.1.2.1. La réponse humorale-----	18
3.1.2.2. La réponse cellulaire-----	19
3.2. Cellules et molécules mobilisées-----	19
3.2.1. Les cellules dendritiques, cellules présentatrices d'antigène spécialisées-----	19
3.2.2. Les Ig A, immunoglobulines spécialisées-----	21
3.3. Le MALT-----	22
3.3.1. Son rôle-----	23
3.3.2. Organes-----	23
3.3.3. Circulation-----	23
3.3.4. Le rôle des Ig A-----	24
3.3.5. La maturation du MALT-----	25
Chapitre 2 : Formes cliniques-----	26
1. Etiologies-----	26
1.1. Angines Erythémateuses et érythémato-pultacées-----	26
1.2. Angines membraneuses et pseudomembraneuses-----	26
1.3. Angines vésiculeuses-----	27
1.4. Angine ulcéreuse, et ulcéro-nécrotique-----	27

2. Epidémiologie-----	27
3. Signes cliniques-----	29
3.1. Signes communs à toutes les angines-----	29
3.1.1. Signes fonctionnels-----	29
3.1.2. Signes physiques-----	30
3.2. Signes cliniques spécifiques aux différentes angines-----	30
3.2.1. Angines érythémateuses et érythémato-pultacées.-----	30
3.2.2. Angine pseudo-membraneuse.-----	31
3.2.3. Angines vésiculeuses-----	33
3.2.4. Angine ulcéreuse, ulcéro-nécrotique-----	34
Chapitre 3 : Diagnostic-----	36
1. Le diagnostic clinique-----	36
1.1. Angines les plus fréquentes, les AE et AEP-----	36
1.2. Angines les plus rares-----	37
2. Le diagnostic biologique-----	38
2.1. Etiologie non infectieuse-----	38
2.2. Etiologie infectieuse-----	38
2.2.1. Méthode directe-----	38
2.2.2. Méthode indirecte-----	38
2.2.2.1. Sérologie-----	39
2.2.2.2. Le test rapide de diagnostic-----	39
3. Recommandations-----	44
Deuxième partie :-----	46
COMPLICATIONS ET TRAITEMENTS-----	46
Chapitre 1 : Complications-----	47
1. L'ensemble des complications-----	47
1.1. Complications aiguës loco-régionales-----	47
1.2. Complications générales-----	48
2. Le <i>Streptococcus pyogenes</i> -----	49
2.1. Classification-----	49
2.2. Epidémiologie-----	49
2.3. Pathogénicité-----	50
2.3.1. Portage asymptomatique-----	50
2.3.2. Infections localisées-----	50
2.3.3. Infections invasives-----	51
2.3.4. Complications post-streptococciques-----	52

2.4.	Facteurs de virulence -----	52
2.4.1.	Facteurs somatiques -----	53
2.4.2.	Facteurs extracellulaires-----	54
2.4.2.1.	Les exo-enzymes-----	54
2.4.2.2.	Les toxines érythrogènes, et les super-antigènes -----	55
3.	Les complications dues au SGA -----	56
3.1.	Les complications toxiques -----	56
3.1.1.	La scarlatine -----	56
3.1.2.	Le choc toxique -----	57
3.2.	Les complications immunologiques-----	58
3.2.1.	Physiopathologie-----	58
3.2.2.	La glomérulonéphrite aigue, GNA-----	59
3.2.2.1.	Epidémiologie -----	59
3.2.2.2.	Clinique-----	59
3.2.2.3.	Diagnostic-----	60
3.2.2.4.	Evolution-----	60
3.2.3.	Le rhumatisme articulaire aigu, RAA -----	61
3.2.3.1.	Epidémiologie -----	61
3.2.3.2.	Clinique-----	62
3.2.3.3.	Diagnostic-----	63
3.2.3.4.	Evolution-----	64
Chapitre 2 : Les traitements -----		65
1.	Pharmacologie des antibiotiques -----	65
1.1.	Choix des antibiotiques -----	65
1.2.	Bêtalactamines-----	66
1.2.1.	Pénicillines-----	66
1.2.2.	Céphalosporines-----	71
1.3.	Macrolides-----	72
2.	Recommandations-----	79
2.1.	Traitements des complications-----	79
2.1.1.	La diphtérie -----	79
2.1.2.	La scarlatine -----	79
2.1.3.	Le choc toxique streptococcique -----	80
2.1.4.	La glomérulonéphrite aigue -----	80
2.1.5.	Le rhumatisme articulaire aigu -----	80
2.2.	Traitement des angines érythémateuses et érythémato-pultacées. -----	81

2.2.1.	Stratégie thérapeutique	81
2.2.2.	Modalité de l'antibiothérapie.	81
2.2.2.1.	Objectif	81
2.2.2.2.	Première intention	82
2.2.2.3.	Deuxième intention	82
2.2.2.4.	Troisième intension	83
2.2.3.	Traitement symptomatique	84
2.2.3.1.	Antipyrétiques et antalgiques	84
2.2.3.2.	Traitement de la toux	85
2.2.3.3.	Traitement locaux	86
2.2.3.4.	Homéopathie	87
Troisième partie :		89
LE TROD ANGINE : LE TEST RAPIDE D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DE L'ANGINE --		89
Chapitre 1 : La lutte contre l'antibio-résistance		90
1.	L'antibiorésistance	90
2.	Les plans de lutte contre l'antibiorésistance.	91
2.1.	Renforcer la surveillance	91
2.2.	Améliorer l'information	92
2.3.	Favoriser le bon usage des antibiotiques	93
Chapitre 2 : Le déploiement du TROD angine		94
1.	Le cadre juridique	94
1.1.	Lois nationales	94
1.2.	Encadrement communautaire	95
1.3.	Classification	95
1.4.	Marquage CE des DMDIV	96
1.5.	Prise en charge	96
2.	La mise en place du TROD angine	97
Chapitre 3 : Le TROD en officine		99
1.	Le protocole	99
1.1.	Les prérequis	100
1.1.1.	Formation	100
1.1.2.	Préparation de l'espace de prélèvement	100
1.1.3.	Orientation vers le TROD angine	101
1.2.	La réalisation du test	102
1.2.1.	Phase pré-analytique	102
1.2.2.	Phase analytique	102

1.2.3. Phase post-analytique -----	103
1.3. Le suivi qualité-----	104
2. Les apports du TROD angine -----	105
2.1. Soins de premiers recours-----	105
2.2. Coopération interprofessionnelle -----	106
CONCLUSION -----	107
Table des illustrations -----	110
Figures -----	110
Tableaux-----	110
BIBLIOGRAPHIE -----	111

INTRODUCTION

L'angine est une pathologie courante qui génère de nombreuses consultations médicales et de fréquentes sollicitations au comptoir de l'officine pour maux de gorge. C'est une pathologie de grande ampleur qui provoque une forte consommation de temps médical et de médicaments notamment d'antibiotiques.

La consommation d'antibiotiques a un impact sur le développement de l'antibiorésistance. En effet, une consommation massive ou un mésusage des antibiotiques accélèrent le phénomène de sélection des bactéries résistantes. Elles sont seules survivantes dans la flore où les bactéries sensibles sont détruites par l'antibiotique. Ce phénomène concerne tous les pays et toutes les populations. En effet, un traitement pris par une autre personne impacte l'évolution génétique de nos bactéries. De plus, les prises antérieures d'antibiotiques, en modifiant notre flore commensale, favorisent une multi résistance bactérienne, et la possibilité d'une impasse thérapeutique.

C'est donc un problème majeur de santé publique qui préoccupe les autorités sanitaires. Elles mettent en œuvre des moyens pour briser la chaîne des transmissions en renforçant par exemple les mesures d'hygiène des soins. Or limiter la diffusion des gènes de résistance n'est pas la seule arme pour combattre ce phénomène. En misant sur une modification des pratiques professionnelles au sujet de l'angine, on peut d'une part changer les modes de pensée de l'opinion publique et d'autre part on peut agir sur les flores commensales et limiter les résistances dans d'autres pathologies notamment celles où il existe un choix restreint d'antibiotiques.

Ce travail s'articule autour de trois parties. La première explore les fondements physiologiques de l'angine tout en soulignant ses nombreuses formes cliniques pour connaître les différentes méthodes de diagnostic. Ensuite, le développement des complications permet non seulement d'appréhender les risques mais également de comprendre les bénéfices de certains traitements. En effet, plusieurs stratégies thérapeutiques sont recommandées et sont étudiées dans la deuxième partie. Enfin, l'étude du test rapide d'orientation diagnostique de l'angine (TROD angine) permet de souligner les possibilités de modification des pratiques professionnelles en vue d'une optimisation de l'efficacité, de la qualité et de l'équité des soins.

Première partie :
L'ANGINE ET SON DIAGNOSTIC

Chapitre 1 : Fondements de l'angine

La compréhension complète de l'angine nécessite de situer cette pathologie sur différents plans biologiques.

1. Physiopathologie

German [1] définit l'angine comme une inflammation du tissu lymphoïde amygdalien. D'autres pathologies peuvent lui être associées comme la pharyngite lorsque l'inflammation s'étend à l'ensemble de la muqueuse oro-pharyngée, ou bien encore la rhino-pharyngite lorsqu'une rhinite l'accompagne. L'amygdalite aiguë désigne également l'angine. Ce terme est intéressant car il pointe bien le siège de l'inflammation, les amygdales palatines [2].

2. Anatomie

2.1. Le pharynx

Le pharynx est le carrefour aéro-digestif puisqu'il relie de nombreux éléments comme les fosses nasales, la cavité buccale, l'oreille moyenne, les voies respiratoires inférieures, et l'œsophage. Il intervient donc dans plusieurs fonctions comme la déglutition, la phonation, l'olfaction, la gustation, l'audition et la respiration. Il est situé en arrière de la face, en avant de la colonne vertébrale et sous le crâne. On distingue trois plans différents : le rhinopharynx, le niveau le plus haut, l'oropharynx où se trouvent les amygdales palatines et l'hypopharynx l'élément le plus bas.

2.2. Les loges amygdaliennes

L'oropharynx, visible lors de l'examen de l'isthme du gosier est délimité en haut par le rhinopharynx et le voile du palais, et en bas par l'hypopharynx et le repli glosso-

épiglotique. L'isthme désigne la séparation entre la cavité buccale et l'oropharynx. La voûte palatine descend vers la zone caudale de la cavité buccale en voile du palais immobile puis mobile. La luette, ou uvule, oscille entre les deux paires de piliers bornant l'oropharynx [3].

Le pilier antérieur, constitué du muscle palato-glosse, part du V lingual, partie distale de l'oropharynx, qui marque la séparation entre la langue mobile et immobile.

Le pilier postérieur composé du muscle palato-pharyngien part, quant à lui, de la base de la langue jusqu'à la paroi pharyngée. Ces piliers enserrent les deux loges amygdaliennes ou fosses tonsillaires, situées de part et d'autre de la langue. Elles sont plus ou moins symétriques et abritent les amygdales palatines. En haut de ces loges les deux piliers se rejoignent en un sommet appelé fosse supra-tonsillaire ou fossette sus-amygdalienne.

2.3. Les amygdales

Les tonsilles palatines sont donc partiellement encapsulées, débordant du pilier antérieur, sessiles, et mesurent environ 2 cm. Sur la face endobuccale, elles sont constituées de muqueuse buccopharyngienne, un épithélium pavimenteux stratifié. Il s'invagine pour donner des cryptes borgnes. Au niveau de la couche profonde, il devient le tissu lymphoïde. On y trouve des cellules dendritiques et une bande de lymphocytes libres. Cette bande est entourée par un tissu conjonctif dense dont le rôle est de s'opposer à la propagation des infections.

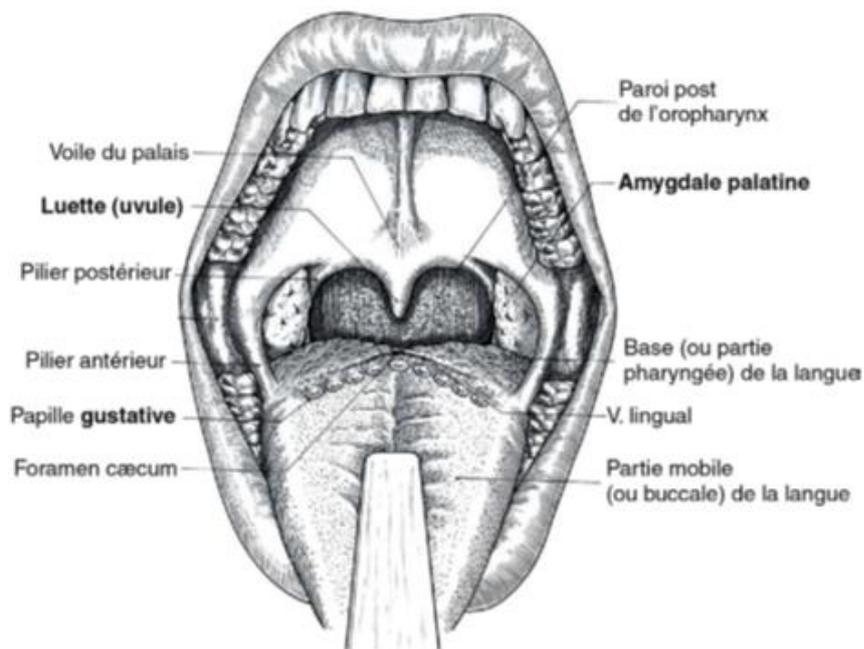


Figure 1: Examen de l'isthme du gosier [3]

3. Immunologie

3.1. Réactions immunitaires

3.1.1. La réaction immunitaire spontanée

L'immunité spontanée fait intervenir deux facteurs. Les facteurs tissulaires et les facteurs cellulaires.

La protection immunitaire innée tissulaire est assurée par les barrières naturelles (peau, muqueuses), par les moyens mécaniques (cils vibratiles), par les moyens chimiques (pH des organes creux), et par les processus enzymatiques (bactéries commensales du tube digestif).

La protection immunitaire innée cellulaire est la réaction inflammatoire. La rougeur, la chaleur et l'œdème la caractérisent. La dilatation des capillaires et artérioles est visible par la chaleur et la rougeur. L'exsudation plasmatique crée l'œdème. Ces deux réactions favorisent le passage des cellules de l'immunité du sang vers le site de

l'infection. Ces cellules, les lymphocytes, macrophages et cellules du système réticulo-histocytaires sont attirées par chimiotactisme positif et atteignent le tissu conjonctif, le siège de l'infection par diapédèse. [4] [5]

3.1.2. La réaction immunitaire acquise

L'immunité acquise est caractérisée par la spécificité, la mémoire et la discrimination entre le soi et le non-soi. Deux systèmes de réponse se distinguent et coopèrent entre eux. D'une part, la réponse humorale, sollicitée en cas d'infection bactérienne, fait intervenir les anticorps circulants. D'autre part, la réponse cellulaire, mobilisée dans les infections à levures ou à virus, met en jeu les cellules mononuclées.

3.1.2.1. La réponse humorale

La réponse humorale primaire correspond à la production d'anticorps spécifique à l'antigène présent dans l'organisme pour la première fois. Ainsi, les gamma-globulines, libérées dans le plasma, deviennent des anticorps circulants qui réagissent ensuite avec l'antigène spécifique pour obtenir une immunisation active. Selon la nature antigénique, les différentes périodes (latence, croissance, production maximum, et décroissance) qui se succèdent dans la production d'anticorps sont de durée variable. Par exemple, pour une nature antigénique protéique, la période de décroissance est de quelques semaines alors que pour un polysaccharide, les immunoglobulines persistent plusieurs mois. Ces vitesses de réponse qui diffèrent selon la nature antigénique sont à prendre en compte lors des diagnostics biologiques.

La réponse humorale secondaire est aussi nommée réponse anamnésique. Elle intervient lorsqu'un antigène est introduit une deuxième fois dans l'organisme et lorsque ses anticorps circulants spécifiques sont en nombre insuffisant. La période de latence est alors plus courte, la croissance des anticorps plus rapide, leur taux plus élevé et la décroissance plus lente. De plus, la nature de l'anticorps change. En effet ils sont majoritairement de type Ig G et leur affinité avec l'antigène concerné est plus forte. Ces données sont utiles pour diagnostiquer l'état infectieux d'un patient.

3.1.2.2. La réponse cellulaire

L'immunité acquise cellulaire se caractérise également par une activation primaire et une activation secondaire. La réponse cellulaire primaire s'effectue en plusieurs étapes qui aboutissent à la production de lymphocytes T spécifiques de l'antigène concerné. Quatre jours après l'infection, on obtient deux sortes de cellules immunitaires : les lymphocytes T effecteurs qui sont cytotoxiques et les lymphocytes T mémoires qui interviennent dans la réponse secondaire. Celle-ci est plus rapide et plus intense puisqu'elle nécessite un délai de 24 à 48 heures après la pénétration antigénique.

3.2. Cellules et molécules mobilisées

Pendant l'infection des amygdales palatines de nombreuses cellules sont mobilisées. Il est important de s'arrêter sur celles qui apparaissent plus spécifiques aux tissus muqueux.

3.2.1. Les cellules dendritiques, cellules présentatrices d'antigène spécialisées

Les cellules dendritiques (CD) sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA) au même titre que les macrophages et les lymphocytes B. Leur rôle principal est la coordination entre l'immunité innée et l'immunité acquise, ce sont les « chorégraphes du système immunitaire » [6]. Ces CPA dites professionnelles sont les plus efficaces [7].

Elles font partie du système réticulo-histocytaire. Elles sont rondes à l'état basal et elles sont capables de s'insinuer entre les lymphocytes et entre les cellules épithéliales par de longs prolongements cytoplasmiques, les dendrites. Elles sont spécialisées dans la capture, le transport, l'apprêtement et la présentation des antigènes aux lymphocytes T et aux lymphocytes B. Cet ensemble de cellules est hétérogène car il existe de nombreuses sous populations qui sont définies selon le lieu où elles se trouvent, leurs différents stades de maturation et leurs voies de différenciation. L'expression des récepteurs membranaires de ces cellules diffère selon leur fonction d'adhésion, de reconnaissance spécifique (CMH), ou de co-stimulation.

Les cellules dendritiques sont situées dans le tissu en contact avec le milieu extérieur comme les muqueuses, l'épiderme (cellules de Langerhans), et le derme (cellules dendritiques interstitielles), et dans les organes lymphoïdes secondaires (cellules plasmocytoïdes). C'est un réseau sentinelle qui, dans un premier temps reconnaît et capte les antigènes infectieux. A l'état immature, ces CPA ont des propriétés importantes d'endocytose. Dans un second temps, elles perdent ces capacités au cours de leur maturation pour acquérir la fonction de CPA.

Les cellules dendritiques sont donc les intermédiaires entre les antigènes, les signaux de danger des tissus, et les cellules effectrices des organes lymphoïdes secondaires. Lorsqu'il existe dans les tissus, des cytokines pro-inflammatoires ou des antigènes infectieux, les cellules dendritiques activent, après maturation et migration, les LT CD8+ cytotoxiques ou les LT CD4+ Th1, Th2, Th17. Lorsque ces cellules phagocytent des antigènes du soi ou des antigènes non infectieux, elles peuvent également engendrer une anergie et l'activation des TCD4+ Treg qui vont inhiber la maturation des autres CD et induire une situation de tolérance.

Les cellules dendritiques font donc le lien entre la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire acquise par leurs propriétés d'endocytose et de CPA. L'acquisition de ces capacités varie au cours de leur maturation et de leur migration. En effet, elles sont endocytaires au niveau tissulaire et elles sont CPA au niveau des organes lymphoïdes. Le fait qu'elle ne possède qu'une fonction à la fois leur confère une grande efficacité dans leur rôle de CPA.

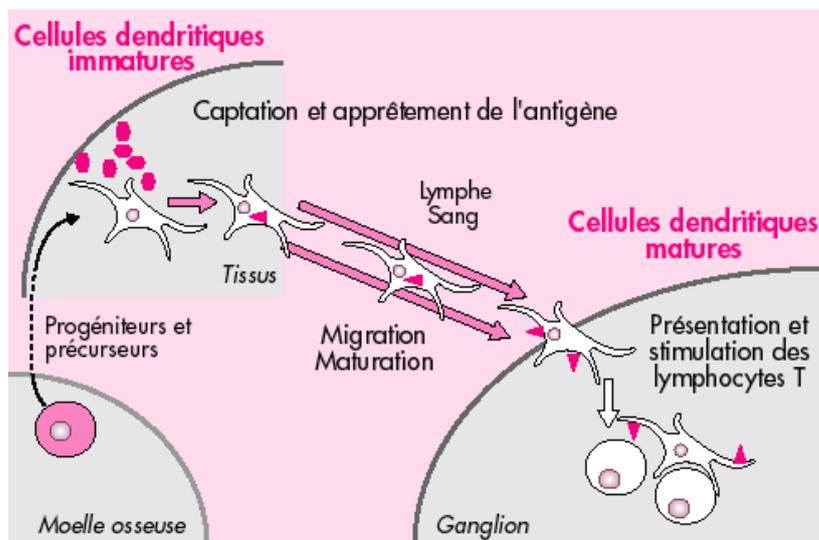


Figure 2 : Schéma de l'évolution des cellules dendritiques dans l'organisme [6]

3.2.2. Les Ig A, immunoglobulines spécialisées

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines ayant des fonctions d'anticorps. On les retrouve sous forme soluble dans le plasma ou dans les sécrétions et sous forme membranaire, à la surface des cellules B comme récepteur antigénique. Même si elles ont une structure hétérogène, on peut leur reconnaître une structure de base en forme de Y composé de deux fragments Fab et d'un fragment Fc. Le fragment Fab, dit variable, fixe l'antigène à l'extrémité N-terminal de l'anticorps. Le fragment Fc situé à l'extrémité C-terminal est la partie constante de l'immunoglobuline qui interagit avec les éléments des réponses immunitaires. On distingue des chaînes légères et des chaînes lourdes. Ces dernières permettent de classer les différentes immunoglobulines : les Ig G, les Ig M, les Ig A, les Ig D et les Ig E.

Les immunoglobulines A, les Ig A sont les effecteurs du système immunitaire muqueux. Ils sont caractéristiques de ce tissu. Les Ig A du sérum sont les Ig A circulantes. Elles sont sous forme de monomère, et leur rôle est encore imprécis. Les Ig A sécrétoires sont, quant à elles, dans les sécrétions exocrines (dans le système digestif, dans le système génito-urinaire, dans les larmes, dans le lait) sous forme de dimères. Elles sont liées par une jonction polypeptidique, la chaîne J. Celle-ci est recouverte d'une pièce sécrétoire provenant des récepteurs spécifiques aux Ig A polymériques, les pIgR. La

polymérisation des Ig A est particulière puisque la jonction entre les deux chaînes lourdes ne se fait par des ponts disulfures comme pour les autres immunoglobulines mais par la pièce sécrétoire. Au niveau des muqueuses, cela leur confère une protection contre la lyse enzymatique épithéliale.

La production d'Ig A sécrétoire se fait de façon locale et continue par les plasmocytes de la muqueuse. Les récepteurs pIgR captent les Ig A de la lamina propria pour les faire traverser vers la lumière de la cavité. Lors de cette endocytose appelée également transcytose dirigée [CDU, 2014], une partie du récepteur se fixe à l'immunoglobuline sous la forme de pièce sécrétoire pour laisser à la surface des muqueuses des Ig A sécrétoires complètes.

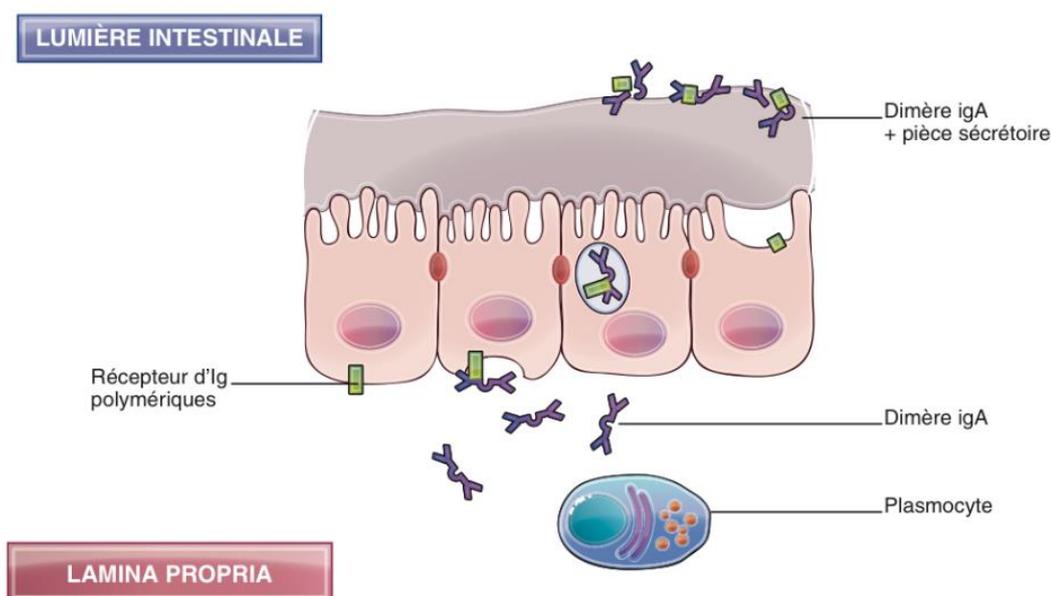


Figure 3: Schéma de la transcytose dirigée des Ig A [8]

3.3. Le MALT

Le MALT (Mucosa-Associated Lymphoïde Tissue) est le tissu lymphoïde associé aux différentes muqueuses. Il a une structure anatomique commune et identifiable. La migration des cellules s'effectue entre les différents sites. Ce tissu possède un effecteur soluble commun, les Immunoglobulines A.

3.3.1. Son rôle

Le MALT fait partie des organes lymphoïdes secondaires comme la rate ou les ganglions lymphatiques. Il sert donc de sentinelle et de producteur de réponse immunitaire. Ainsi lorsque la voie d'entrée de l'infection est cutanéomuqueuse, le MALT est mobilisé alors que pour d'autres voies d'inoculation, d'autres organes lymphoïdes sont sollicités comme la rate pour la voie veineuse ou les ganglions lymphatiques pour la voie de pénétration intra-dermique [4].

3.3.2. Organes

Le MALT est dénommé de différentes façons en fonction de l'organe auquel il est associé. Ainsi, pour le tractus intestinal il devient GALT, pour l'arbre respiratoire c'est le BALT. Il contient 70% des cellules immunitaires de l'organisme et s'étend sur une grande superficie (600 m²).

Le MALT se trouve dans la paroi des muqueuses des cavités ouvertes. Il est sous forme de tissus lymphoïde diffus lorsqu'ils tapissent la lamina propria sous-épithéliale et sous forme de formations lymphoïdes individualisées pour la plaque de Peyer dans l'intestin ou pour l'anneau de Waldeyer dans la sphère ORL.

Les amygdales palatines font partie de l'anneau de Waldeyer, également nommé cercle lympho-épithélial de Waldeyer. C'est un tissu lymphoïde du pharynx, constitué de trois paires d'amygdales et de follicules isolés.

3.3.3. Circulation

Le MALT est générateur de réponse immunitaire lors de la rencontre avec l'antigène microbien. En effet, les PRR sont des récepteurs situés à la surface des cellules épithéliales du MALT ou à la surface des CPA. Ils reconnaissent les motifs PAMP des micro-organismes. L'activation de ces récepteurs provoque une cascade immunitaire au niveau du MALT. Ainsi, cela induit la production de peptides antimicrobiens, de cytokines pro-inflammatoires ou régulatrices et le recrutement des polynucléaires

neutrophiles et des macrophages. De plus le MALT possède un rôle de capture des antigènes au même titre que les cellules dendritiques.

Dans la réponse acquise humorale le MALT intervient de deux façons. Tout d'abord, c'est le lieu où les lymphocytes B sont activés. Ils quittent ensuite les muqueuses par le système lymphatique efférent pour atteindre la circulation lymphatique et rejoindre les organes lymphoïdes primaires afin de se transformer en lymphocytes B producteurs d'anticorps spécifiques. Le canal thoracique fait ensuite le lien entre la circulation lymphatique et la circulation sanguine. L'ensemble des muqueuses est alors irrigué de lymphocytes B activés spécifiquement par l'antigène microbien. Les veinules à haut endothélium, HEV, qui irriguent les muqueuses possèdent des propriétés d'adhésion qui permettent aux lymphocytes B activés de gagner la lamina propia et de devenir des plasmocytes producteurs d'Ig A spécifiques de l'antigène activateur. Ainsi, après la transcytose dirigée, les IgA sécrétoires, complètes et spécifiques de l'antigène tapissent l'ensemble des muqueuses.

Le MALT a la particularité de générer une réponse acquise cellulaire propre car la voie d'activation des LT régulateurs est fortement sollicitée par les bactéries commensales. Cela crée donc la flore commensale [8] [9].

3.3.4. Le rôle des Ig A

Le rôle des Ig A est de tapisser les muqueuses pour éviter la pénétration des agents infectieux par la formation de complexes immuns. La production d'Ig A permet une réponse immunitaire non inflammatoire puisque le complément n'est pas sollicité. Leur intervention peut également activer les lymphocytes T dits régulateurs, les Treg qui produisent des éléments immunosuppresseurs comme IL-10 et TGF- β et entraînent une tolérance immunitaire.

Cette immunité n'est pas présente dans les premières semaines de la vie. La production commence à partir de la 3^{ème} semaine de nouveau-né. C'est le lait maternel riche en Ig A sécrétoires et en molécules de l'immunité innée qui assure son immunité muqueuse passive.

3.3.5. La maturation du MALT

- Jusqu'à 3 ans

A la naissance, la protection immunitaire est assurée par les Ig G maternelles qui disparaissent définitivement à l'âge de 6 mois. Le tissu lymphoïde se met alors en place. Les amygdales pharyngées se développent en premier, du sixième mois jusqu'à l'âge de 3 ans. Pendant cette période, la respiration nasale obligatoire provoque des infections principalement situées au niveau du rhinopharynx.

- De 3 ans à l'âge adulte

A partir de 3 ans, la maturation du MALT entraîne une hyperplasie lymphoïde de l'anneau de Waldeyer. Elle commence par les amygdales pharyngées, ce qui entraîne une respiration buccale provoquée. Ainsi, les agents infectieux rencontrent les amygdales palatines de l'oropharynx. C'est donc entre l'âge de 3 ans et de 5 ans que les angines sont les plus fréquentes.

- Après 35ans

L'atrophie des tissus lymphoïde se met en place à partir de 35 ans avec une disparition progressive des amygdales palatines [9] [10] [11].

Chapitre 2 : Formes cliniques

1. Etiologies

Les étiologies sont classées en fonction des modifications de l'aspect des amygdales et de l'oropharynx. Il existe 4 types anatomopathologiques, les angines érythémateuses et érythémato-pultacées, les angines membraneuses et pseudo-membraneuses, les angines vésiculeuses, et les angines nécrotiques et ulcéro-nécrotiques [12].

1.1. Angines Erythémateuses et érythémato-pultacées

Lors des angines rouges, érythémateuses, les amygdales et le pharynx sont plus volumineux, rouges et inflammatoires. Lors de l'angine blanche, érythémato-pultacée, les cryptes de la muqueuse amygdaliennes sont recouvertes d'un enduit en forme de points blancs, punctiforme, et facilement décollable.

Les agents infectieux responsables sont :

-les virus, dans 60 à 90 % des cas d'angine. Ce sont les rhinovirus, les coronavirus, le virus respiratoire syncytial, myxovirus influenzae, parainfluenzae virus, les adénovirus, le virus d'Epstein Barr, le virus d'immuodéficience humain.

- les bactéries, dans 10 à 40% des cas. Ce sont *Streptococcus pyogenes* (ou streptocoque du groupe A), les streptocoques des groupes B, C, F, et G, *Neisseria gonorrhoeae* (ou gonocoque), l'association *Fusobactérium necrophorum* et *Borellia vincentii*, *Arcanobacterium haemolyticum*.

1.2. Angines membraneuses et pseudomembraneuses

L'oropharynx présente un enduit confluent, nacré ou grisâtre sur les amygdales. Deux étiologies sont possibles : le virus d'Epstein Barr, EBV, lors d'une angine à mononucléose infectieuse (MNI), et les bactéries du groupe corynebactérie notamment

pour l'angine diphtérique. La diphtérie est une infection cutanée ou respiratoire provoquée par trois espèces de bactéries *Corynebacterium diphtheriae*, ou le bacille de Löffler-Klebs dont le réservoir est principalement humain, *Corynebacterium ulcerans*, une zoonose impliquant les animaux domestiques, et *Corynebacterium pseudotuberculosis* qui provoque d'autres formes cliniques. [13]

1.3. Angines vésiculeuses

Ce sont des vésicules qui se transforment rapidement en petites ulcérations sur un fond d'érythème [14]. Les agents responsables sont des virus de la famille *Picornaviridae* et du genre *enterovirus*. Ce sont les virus coxsackievirus A, coxsackievirus B, les échovirus, et les enterovirus 71 [15]. Les virus de la famille *Herpesviridae*, Herpès Simplex Virus (HSV), et Varicelle Zona Virus (VZV) sont également responsables de ce type d'angine.

1.4. Angine ulcéreuse, et ulcéro-nécrotique

L'ulcération amygdalienne est une érosion qui s'étend quelques fois au voile du palais ou à la partie postérieure du pharynx. Elle est due à une association fusospirillaire dans l'angine de Vincent. Les agents impliqués sont une bactérie anaérobie *Fusobacterium necrophorum* et un spirochète *Borrelia vincentii*. Un chancre syphilitique provoqué par *Treponema pallidum* peut également être responsable dans une angine de type ulcéreuse. Lorsque le tableau clinique présente une angine ulcéro-nécrotique traînante les pathologies ORL autres qu'infectieuses sont à évoquer comme une hémopathie maligne ou un cancer ORL [16].

2. Epidémiologie

L'incidence annuelle de l'angine peut être extrapolée par le nombre de recours aux soins qui ont abouti à ce diagnostic. Pour l'ensemble de la population, il s'agit de 9 millions de diagnostics par an [12]. Pour les enfants de 6 mois à 15 ans, l'angine est le

3^{ème} diagnostic le plus fréquent des pathologies ORL après la rhinopharyngite et l'otite moyenne aiguë [17]. En 2010, selon les données du CNR, BIDEF précise que cela représente 3 à 4 millions de cas d'angine chez l'enfant en France. Le pic d'incidence se situe entre 5 ans et 15 ans. Elles sont peu fréquentes avant l'âge de 3 ans, et elles sont rares après 45 ans. Ceci peut s'expliquer par l'évolution du tissu amygdalien. En effet, ce tissu lymphoïde n'est généralement pas présent avant l'âge 18 mois et il se raréfie à partir de 40 ans.

Les angines sont pour la plupart (80%) érythémateuses ou érythémato-pultacées. L'origine de cette angine est souvent virale puisque cela représente 60 à 75% de ce type d'angine chez les enfants et 75 à 90 % chez les adultes. Les autres épisodes sont d'origine bactérienne. La première bactérie en cause est le *Streptococcus pyogenes*. Elle est responsable d'environ un tiers des angines infantiles et de 10 à 25% des angines de l'adulte [14] [18]. L'angine à *Streptococcus pyogenes* est donc l'infection bactérienne la plus fréquente chez l'enfant. [19]

Pour les angines vésiculeuses à entérovirus, le pic d'incidence se situe entre 1 an et 7 ans et elles apparaissent sous forme d'épidémies estivales. Il existe des formes neurologiques sévères pour l'entérovirus EV71 et une ré-émergence de la maladie Pieds-Mains-Bouche dans les pays d'Asie du Sud-Est et de Chine qui en font un problème majeur de santé publique dans ces zones géographiques. Cependant ce virus reste sporadique et minoritaire en France et en Europe [15].

Les formes ulcéreuses, ulcéro-nécrotiques, membraneuses et pseudo-membraneuses sont les formes d'angine les moins fréquentes [16].

L'angine diphtérique est devenue rare en France depuis l'évolution des pratiques sanitaires et depuis l'obligation de la vaccination par l'anatoxine diphtérique de la loi de 1938. Tout diagnostic de diphtérie ORL à fausse membrane doit d'ailleurs être signalé à l'Agence Régionale de Santé (ARS) en vue d'une notification. La déclaration obligatoire des cas de diphtérie à *Corynebacterium diphtheriae* gène Tox+ et à *Corynebacterium ulcerans* gène Tox+ permet une surveillance épidémiologique et un recensement par le Centre National de Référence des Corynebacteries (CNRc). La dernière grande épidémie en France date de 1945, avec 45 000 cas entraînant 3000 décès. A cette époque c'était une des premières causes de mortalité infantile. Puis, pendant une période de dix ans, de 1990 à 2001, le CNR ne recensait plus aucun cas. Cette pathologie n'est pourtant pas

éradiquée en France puisque, de 2002 à 2010, quatre cas de *Corynebacterium diphtheriae* importés et 18 cas de *Corynebacterium ulcerans* autochtones ont été signalés. La situation épidémiologique en Europe de l'Est montre bien qu'une recrudescence est possible. La première épidémie massive a eu lieu en Russie en 1982. Puis elle s'est étendue aux pays avoisinants. En 1995, en Ukraine, on comptait 50 000 cas de diphtérie.

De plus il est important de connaître les épisodes épidémiques dans le monde pour pouvoir analyser les cas importés d'Europe de l'Est ou de pays en voie de développement. Malgré une immunité naturelle procurée par de nombreux portages cutanés et un programme élargi de vaccination, cette pathologie perdure dans les pays du sud sous forme d'épidémies ou d'endémie [13] [14] [20].

L'angine provoquée par un chancre syphilitique est rare puisque la syphilis primaire est localisée dans 15% des cas au niveau anal ou buccal [21]. En 2006 un CNR Treponema a été créé pour assurer la surveillance épidémiologique. Après un déclin important dans les années 1980, la syphilis est réapparue en France au cours des années 2000. On estimait en 2004, le nombre de cas de syphilis survenus au cours de cette année entre 2600 et 5200 [22].

3. Signes cliniques

La clinique d'une angine est importante car elle est la composante essentielle du diagnostic [18]. Une angine associe des signes fonctionnels d'installation rapide et des signes physiques dont l'apparition peut être variable.

3.1. Signes communs à toutes les angines

3.1.1. Signes fonctionnels

L'infection amygdalienne se traduit donc par une douleur pharyngée spontanée uni- ou bilatérale. Elle peut être augmentée par la déglutition, on parle alors d'une odynophagie. Quelques fois cette douleur est accompagnée d'otalgie réflexe et de dysphagie.

3.1.2. Signes physiques

D'autre part l'oropharynx change d'aspect, une fièvre est généralement présente et on peut retrouver des adénopathies satellites.

3.2. Signes cliniques spécifiques aux différentes angines

3.2.1. Angines érythémateuses et érythémato-pultacées.

Aucun signe clinique n'est réellement discriminant. Cependant il existe des signes cliniques évocateurs d'une angine d'origine virale ou d'origine streptococcique.

Angine d'origine virale

L'oropharynx est généralement érythémateux. Il peut cependant présenter un exsudat puisque l'aspect simplement érythémateux, dit « rouge » ou érythémateux pultacée, « blanc », n'est pas un signe distinctif entre les étiologies virales ou bactériennes. L'apparition est souvent progressive. Une toux, une rhinorrhée, un enrouement, un coryza, une conjonctivite, une stomatite sont généralement présents. Une diarrhée, des adénopathies superficielles, une hépato-splénomégalie orientent vers une étiologie virale. L'absence de fièvre est également un argument en faveur d'une atteinte virale.

Ces angines évoluent spontanément vers une guérison sans séquelles en 3 à 4 jours.

Angine d'origine streptococcique

Lors de l'angine à Streptocoques de Groupe A (SGA), l'oropharynx peut être simplement érythémateux avec une rougeur souvent intense. Il peut également présenter un exsudat pultacé au niveau des amygdales, et un purpura.

Cette infection survient généralement chez des patients dont l'âge est compris entre 5 et 15 ans, de façon brusque et dans un contexte épidémique en hiver ou au printemps.

Une douleur pharyngée intense allant jusqu'à l'odynophagie, des douleurs abdominales et une éruption scarlatiforme sont des caractéristiques cliniques des angines à SGA.

La durée de contagiosité est de 48h après le début du traitement et peut durer 2 à 3 semaines lorsqu'aucune antibiothérapie n'est pas administrée. L'évolution est favorable en 3 à 4 jours même en l'absence de traitement. Cependant des complications rares mais graves peuvent survenir et font la gravité du diagnostic [16] [18].

3.2.2. Angine pseudo-membraneuse.

Mononucléose infectieuse.

L'aspect de l'oropharynx montre une fausse membrane décollable, non adhérente et respectant la luette. De plus, le voile du palais est marqué par des pétéchies. En réalité les angines MNI à EBV présentent plus souvent des aspects érythémateux ou érythémateux-pultacés [14].

Le contexte est souvent une angine chez un adolescent ou un jeune adulte.

Lors de l'examen clinique, une forte asthénie est généralement présente. Elle s'accompagne d'une fièvre qui dure de 10 à 15 jours. On retrouve aussi une polyadénopathie, une splénomégalie dans 50% des cas, et un exanthème maculeux dans 10% des cas. [2]

L'incubation est de 4 à 6 semaines. L'évolution est souvent bénigne mais une asthénie peut perdurer quelques semaines.

Angine diphtérique

Une angine diphtérique est soupçonnée lorsque des signes cliniques évocateurs sont associés à un contexte épidémiologique. Il faut savoir qu'à partir du moment où le diagnostic est posé, il s'agit d'une urgence thérapeutique. Une hospitalisation est alors nécessaire puisque le pronostic vital est engagé. Il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire, une MDO. La déclaration comporte un signalement et une notification faite à l'Agence Régionale de Santé, l'ARS.

Les personnes à risque en France sont les nouveau-nés non vaccinés et les adultes de plus de 40 ans pour lesquels le manque de rappel vaccinal a fait chuter leur immunité protectrice. La diphtérie est également évoquée en cas de retour de voyage d'un pays d'Europe de l'Est ou de pays en voie de développement.

La bactérie responsable est un bacille, gram positif, aérobie, non capsulé, non sporulée, immobile, dont les extrémités sont enflées et massues. Il se dispose souvent en amas. Son habitat est le tractus respiratoire de l'homme. La transmission est interhumaine et s'effectue par contact proche ou par voie aérienne par des gouttelettes de salives, dites les gouttelettes de Pflügge. La toxine diphtérique est sécrétée lorsque la bactérie possède le gène *tox+*. C'est une exotoxine protéique, neurotrophe et paralysante. Le dérivé atoxique utilisé dans le vaccin est appelé anatoxine.

L'examen clinique général montre souvent une fièvre modérée, une altération de l'état général, des adénopathies satellites sous-angulo-maxillaires et une dysphagie. L'aspect de l'oropharynx est modifié par une fausse membrane adhérente et extensive sur les amygdales, les piliers et la luette.

L'angine diphtérique est en premier lieu une angine modérée. Elle se transforme en angine maligne lorsque la pseudo-membrane est créée par la bactérie. L'extension des fausses membranes peut concerner le larynx et devenir une laryngite diphtérique, le Croup. C'est une urgence thérapeutique puisque l'obstruction du larynx provoque une détresse respiratoire. L'extension se traduit également par un jetage nasal visible sous forme de coryza unilatéral. Puis la toxine diffuse par le sang pour se fixer sur les cellules cibles. Lorsque les nerfs périphériques sont atteints on parle de névrite. Les troubles neurologiques précoces se manifestent par une paralysie du carrefour, des troubles de la phonation, des difficultés d'inhalation ainsi que des troubles de l'accommodation. Il existe des troubles plus tardifs qui concernent les membres supérieurs. Lorsque les muscles respiratoires sont atteints une assistance respiratoire est alors nécessaire. La toxine diphtérique se fixe également sur le cœur de façon précoce (entre le 6^{ième} et le 8^{ième} jour) et provoque une myocardite aigüe allant jusqu'à l'insuffisance cardiaque. Pâleur et tachycardie sont des signes visibles de l'imprégnation toxinique [20].

L'incubation varie de 5 à 10 jours. La durée de la contagiosité est de quelques semaines voire quelques mois pour les porteurs sains. Elle est restreinte à 4 jours si la pathologie est traitée, et peut aller jusqu'à 6 semaines lorsque le patient n'est pas pris en charge. La mortalité est passée de 50 % avant la vaccination à un taux de 5 à 10 % actuellement [18].

3.2.3. Angines vésiculeuses

L'aspect de l'oropharynx est caractéristique avec des vésicules qui deviennent des érosions sur une muqueuse inflammatoire.

L'herpangine est une infection virale survenant dans un contexte d'épidémie estivale. Elle est fréquente chez les enfants de moins de 10 ans. Son incidence chez les adultes est rare car l'infection procure une immunité spécifique à l'espèce virale en cause. La transmission de ces virus est digestive par voie fécalo-buccale ou respiratoire par voie aérienne.

Le tableau d'herpangine fait partie de la maladie Pieds-Mains-Bouche avec des lésions vésiculeuses buccales prédominantes. Elles sont localisées sur le voile du palais, les piliers amygdaliens et la luette. Les signes généraux associent fièvre, malaise et douleur pharyngée intense. Les lésions cutanées, lorsqu'elles existent, sont des lésions maculo-papuleuses localisées sur les mains (face dorsale, face latérale, et paume), et sur la plante des pieds [23].

L'évolution est spontanément résolutive en 7 jours [15].

L'angine herpétique est due à une primo infection des virus HSV qui survient généralement entre l'âge de 6 mois et de 3 ans. Elle est en effet rare chez l'adulte. La forme typique est une gingivo-stomatite. Le siège est souvent la muqueuse buccale, les gencives et les lèvres. Or, dans le cas de l'angine herpétique, la localisation des vésicules douloureuses est l'oropharynx avec une atteinte du palais, des piliers amygdaliens, et des amygdales palatines. L'éruption est sous forme de bouquets de vésicules qui confluent et se transforment en plaques érosives recouvertes d'une fausse membrane grisâtre.

L'évolution est souvent bénigne avec une guérison sans séquelle. Cependant, la dysphagie et les difficultés d'alimentation peuvent entraîner une déshydratation importante. Dans ce cas une hospitalisation est souvent recommandée [18] [23].

3.2.4. Angine ulcéreuse, ulcéro-nécrotique

L'angine de Vincent

L'aspect de l'oropharynx montre une ulcération douloureuse unilatérale et profonde avec des membranes grisâtres souples et non adhérentes.

Cette pathologie se retrouve essentiellement chez le jeune adulte ayant une mauvaise hygiène bucco-dentaire.

La bactérie, *Fusobacterium necrophorum* par son mode de croissance en l'absence d'oxygène, et en produisant une énergie uniquement par fermentation, provoque une haleine fétide caractéristique. Le tableau clinique présente des signes généraux modérés dans un premier temps avec une fièvre peu intense et un tableau clinique unilatéral (une odynophagie et une adénopathie unique) [24].

L'angine peut se transformer dans la semaine suivante en une atteinte péri-pharyngée avec une douleur latéro-cervicale, une altération de l'état général et des douleurs thoraciques. Elle devient ensuite une thrombophlébite septique de la veine jugulaire interne. Ceci se complique ensuite par des embolies qui sont responsables d'un infarctus pulmonaire. C'est le syndrome angine-infarctus pulmonaire. Cette complication est aussi appelée le syndrome de Lemierre ou la septicémie post-anginale. Outre cette complication spécifique à l'angine de Vincent, il existe un risque de complication locale suppurée comme le phlegmon péri-amygdalien.

Le chancre syphilitique

L'infection par le *Treponema pallidum* se traduit quelques fois lors de la syphilis primaire par un chancre syphilitique localisée dans une zone extra-génitale, au niveau de l'amygdale. C'est une ulcération indurée, unilatérale, superficielle, peu profonde, non douloureuse, et contagieuse.

L'anamnèse révèle souvent des rapports oro-génitaux non protégés qui datent de trois semaines avant (durée de l'incubation). De plus, il n'existe pas d'altération de l'état général.

Une adénopathie satellite unilatérale indolore, et volumineuse est toujours présente. Elle permet de poser le diagnostic [21].

Le chancre disparaît en cinq semaines. Sans traitement, il évolue vers une syphilis secondaire entre le deuxième mois et la quatrième année. Ce sont des roséoles, des plaques muqueuses, une alopécie localisée derrière les oreilles, et des syphilides contagieuses. La syphilis tertiaire apparaît tardivement entre 2 ans et 10 ans après la contamination. Elle se caractérise par des gommages, une neuro-syphilis et une syphilis cardiovasculaire.

Autres causes non infectieuses.

Lorsque l'oropharynx est ulcéré, une angine non infectieuse est évoquée. Le contexte présente souvent une altération de l'état général. De plus, dans les cas d'agranulocytose, l'ulcération est bilatérale. Elle peut être unilatérale dans certains cas de cancers ORL.

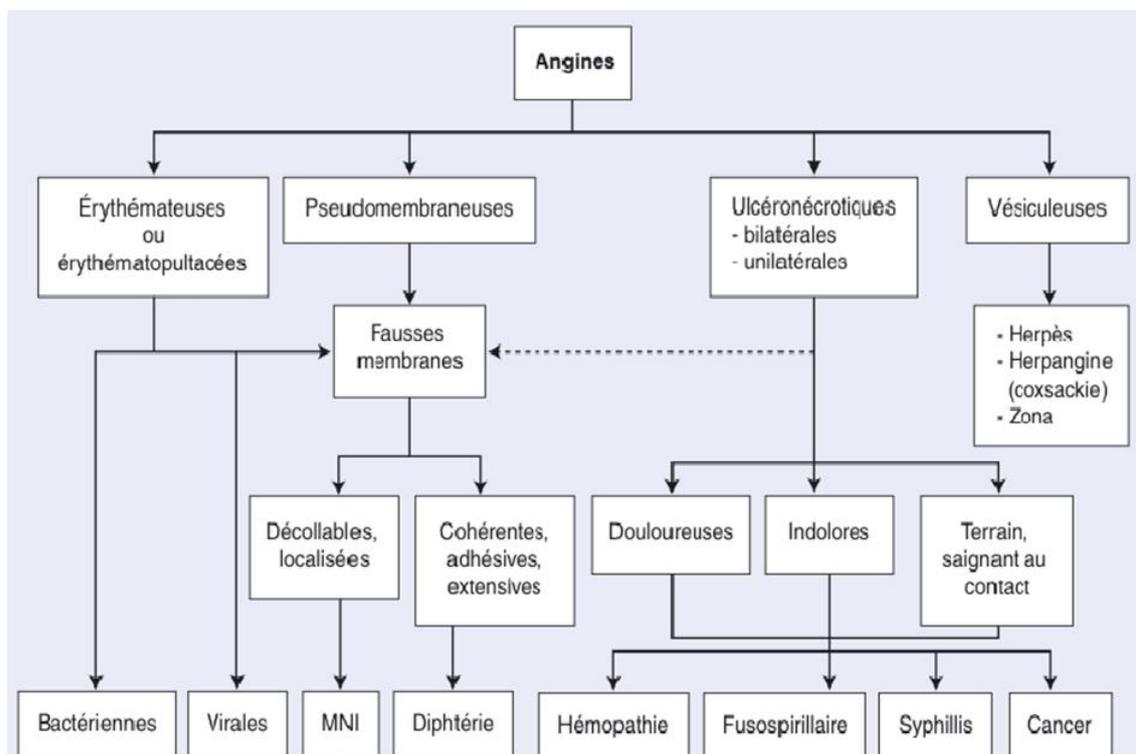


Figure 4 : Les différentes formes d'angine [23]

Chapitre 3 : Diagnostic

1. Le diagnostic clinique

Le diagnostic de l'angine est clinique. En effet, l'association des signes fonctionnels (douleur pharyngée) et de signes physiques (fièvre, modification de l'oropharynx) permettent au clinicien de poser le diagnostic d'angine. Un examen de l'isthme du gosier est d'ailleurs recommandé devant toute fièvre aiguë non expliquée [18].

Lors de cet examen, le médecin analyse le pharynx pour catégoriser l'angine en angine érythémateuse (AE), érythémateuse-pultacée (AEP), membraneuse (AM), pseudo-membraneuse (APM), vésiculeuse (AV), ulcéreuse (AU) ou ulcéro-nécrotique (AUN). Selon l'aspect de l'oropharynx, il existe donc deux catégories d'angines, les angines les plus fréquentes, les AE et les AEP et les angines dites rares, les AM, les APM, les AV, les AN et les AUN.

1.1. Angines les plus fréquentes, les AE et AEP

Le diagnostic étiologique est plus difficile car aucun signe clinique n'est discriminant vis-à-vis d'une étiologie. Il existe cependant des symptomatologies qui suggèrent une origine virale comme l'absence de fièvre, l'existence d'une toux, d'un enrouement, d'un coryza, d'une conjonctivite, d'une diarrhée. D'autres arguments sont en faveur d'une infection à SGA comme le caractère épidémique (hiver, début du printemps), le pic d'incidence entre 5 et 15 ans, une survenue brusque, une intensité de la douleur allant jusqu'à l'odynophagie, un purpura sur le voile du palais, des douleurs abdominales et un rash scarlatiforme [16] [18].

Des scores cliniques ont été élaborés pour établir des règles de décision clinique. Ils sont prédictifs de la présence de SGA dans l'examen de référence, la culture bactérienne. Les scores cliniques résultent d'analyses statistiques à partir d'études cliniques. Le score Centor, créé en 1981 aux Etats-Unis, s'appuie sur quatre critères principaux pour orienter le diagnostic vers une angine à SGA.

On compte un point pour :

- la présence de fièvre, température supérieure à 38°C.
- la présence d'un exsudat amygdalien.
- la présence d'adénopathies cervicales douloureuses.
- l'absence de toux.

Lorsque tous les critères sont réunis, la probabilité d'avoir une angine à SGA est de 56%. Elle est de 2,5% lorsqu' aucun critère n'est présent.

Le score utilisé aujourd'hui en France est le score de Mac Isaac. Il a été établi en 1998 au cours d'une étude canadienne. Il reprend le Score Centor mais l'âge du patient est pris en compte. Ainsi on ajoute un point si le patient a moins de 15 ans et on soustrait un point si l'âge du sujet est supérieur à 45 ans. Le score a une valeur prédictive négative puisque, chez les patients ayant un score inférieur à 2, la probabilité d'avoir une angine à SGA est inférieure ou égale à 5%. [16] La Haute Autorité de Santé recommande en novembre 2016 d'établir ce score pour les adultes. Lorsqu'il est supérieur ou égal à 2, la réalisation du Test de Diagnostic Rapide (TDR) est alors préconisée.

1.2. Angines les plus rares

Un diagnostic d'angine diphtérique est établi dès lors qu'un contexte épidémiologique (voyage en zone d'endémie par exemple) est associé à des signes cliniques évocateurs (fausses membranes extensives adhérentes). De plus, lorsqu'un patient non vacciné présente une angine pseudo-membraneuse, la suspicion d'angine diphtérique est systématique. Un prélèvement oro-pharyngés en vue d'un examen direct ainsi qu'un traitement d'urgence sont alors initiés.

Lorsqu'une étiologie de mononucléose à EBV est évoquée, il est recommandé d'effectuer un prélèvement sanguin en vue de réaliser un MNI test pour confirmer le diagnostic.

Devant une angine ulcéreuse, le contexte socio-économique du patient peut orienter vers une angine de Vincent. L'anamnèse peut également révéler un rapport non protégé à l'origine d'une syphilis primaire. Devant ce type rare d'angine, il est donc recommandé de pratiquer des examens complémentaires.

2. Le diagnostic biologique

2.1. Etiologie non infectieuse

Lorsque l'étiologie suspectée n'est pas infectieuse dans le cas d'une angine ulcéreuse ou ulcéro-nécrotique, les premiers examens complémentaires recommandés sont La Numération de Formule Sanguine (NFS) et le dosage des plaquettes.

2.2. Etiologie infectieuse

2.2.1. Méthode directe

La mise en culture du prélèvement pharyngé est une méthode directe de diagnostic microbiologique. Il s'agit de la méthode de référence. Elle est recommandée en première intention lors d'une suspicion d'angine herpétique, de diphtérie ou d'angine de Vincent. Le laboratoire doit être prévenu pour que l'ensemencement soit en milieu spécifique. Pour la diphtérie, l'identification est poursuivie par un séquençage de l'ADN bactérien par PCR au Centre National de Référence correspondant pour rechercher le gène de la toxine. Le prélèvement pharyngé pour mettre en évidence le tréponème pallidum n'est pas préconisé car il existe des tréponèmes buccaux commensaux et car la culture sur milieux artificiels n'est pas réalisable [25].

La culture est également recommandée en deuxième intention lors d'une suspicion d'angine bactérienne à *Streptococcus pyogenes*, lorsque le patient présente des facteurs de risque de rhumatisme articulaire aigu et lorsque le résultat du Test de Diagnostic Rapide (TDR) est négatif. La culture est réalisée à 37°C, sur gélose au sang Columbia avec acide nalidixique, dans une atmosphère aéro-anaérobie ou en anaérobiose. La lecture se fait en 24 à 48h, par la mise en évidence de colonies bactériennes translucides, et grisâtres, résistantes à l'Optochine, sensibles à la Bacitracine et provoquant une hémolyse complète ou β -hémolyse [25] [26].

2.2.2. Méthode indirecte

2.2.2.1. Sérologie

La mise en évidence des anticorps spécifiques est réalisée lors d'une suspicion de Mononucléose Infectieuse (MNI test), ou lors d'un diagnostic de syphilis primaire (TPHA, VDRL) ou lors d'une évocation de primo-infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) (dépistage VIH), ou encore au cours d'un diagnostic de complications post-streptococciques (anticorps anti-streptolysine et anticorps anti-streptodornase).

2.2.2.2. Le test rapide de diagnostic

En vue du contrôle de marché des Tests de Diagnostic Rapide à Streptocoques de Groupe A (TDR SGA), l'ANSM publie en 2004 une étude menée par CHARLIER-BRET en 2003, comparant les 16 TDR SGA sur le marché. Parmi ces tests, deux TDR SGA font partis de l'étude de CHIADMI (2004) et de LASSETER (2008). Il s'agit de CLEARVIEW STREP A® et de IM STREP A®. Deux autres tests ont été également analysés lors de l'étude de LASSETER (STREPTATEST® et QUICK VUE STREP A TEST®). Quatre autres TDR SGA ont été intégrés dans l'analyse de CHIAMI (MRX REVEAL STREP A®, STREP A SIGN, STREPTAVIT®, TEST PACK PLUS STREP®).

TDR SGA	Distributeur	Etudes
CLEARVIEW STREP A®	Oxoid	CHARLIER, LASS, CHIADMI
IM STREP A®	International Micronio	CHARLIER, LASS, CHIADMI
STREPTATEST®	Dectra Pharma	CHARLIER, LASSETER
QUICK VUE STREP A TEST®	PBS Organics	CHARLIER, LASSETER
MRX REVEAL STREP A®	JEL Elitech	CHARLIER, CHIADMI
STREP A SIGN®	Servibio	CHARLIER CHIADMI
STREPTAVIT®	PBS Organics	CHARLIER, CHIADMI
TEST PACK PLUS STREP®	Abbott	CHARLIER, CHIADMI

Tableau 1 : Les différents TDR SGA récurrents dans trois études [27] [28] [29]

Ces études donnent des indications sur les caractéristiques des tests en analysant leurs performances (sensibilité, spécificité) et en comparant leur praticabilité (nombre d'étapes, retours praticiens). Ainsi, le test IM STREP A® est reconnu comme le plus facile à utiliser par LASSETER. Pour l'ANSM, le plus pratique est le STREPTATEST®. Le moins adapté est le test MRX REVEAL STREP A®. L'étude de CHIADMI le confirme et conseille de réserver cette technique d'agglutination sur billes de latex aux laboratoires d'analyse médicale.

Performances des tests

	Malades : M	Non malades : NM
Positifs : P	Vrais Positifs : VP	Faux positifs : FP
Négatifs : N	Faux Négatif : FN	Vrais négatifs : VN

Tableau 2: Tableau de contingence

La sensibilité est la proportion de patients malades ayant un test positif (VP) parmi l'ensemble des malades (VP+FN). Ce rapport tend idéalement vers 1 lorsqu'il n'existe pas de faux négatifs. Cette performance est utilisée en dépistage pour s'assurer de l'exclusion d'une maladie [30] Dans les études comparatives des différents tests, la sensibilité était très variable. En effet, la qualité des TDR SGA dépend de la qualité du prélèvement pharyngé [29] [31] [32].

La spécificité représente la proportion de patients non malades ayant un test négatif (VN) parmi l'ensemble des non malades (FP+VN). Lorsque ce rapport est de 1, le test ne comporte pas de faux positifs. Dans l'étude de LASSETER (2008), la spécificité ne varie pas et elle est de 100% pour les cinq tests étudiés. En effet aucun faux positif avec la flore commensale n'a été recensé. Cette performance est utilisée dans le dépistage pour inclure une maladie et pour affirmer le diagnostic.

De rares faux positifs existent lors de la réalisation du TDR. Ils sont engendrés par la présence de *Streptococcus milleri* ayant des carbohydrates de type A. Il existe également d'apparents faux positifs. Autrement dit le TDR est positif et la culture utilisée

pour réaliser l'étude est négative alors que la patient est infecté par le SGA. Cela s'explique par une croissance stoppée dans le milieu de culture par la présence de *Staphylococcus aureus*. Il existe également des apparents faux négatifs. Ce sont des patients non infectés ayant un TDR négatif et une culture positive faussée par des *Streptococcus milleri* qui provoquent une β -hémolyse (25% des souches) [31] [33]. De plus, on peut noter que la culture a une sensibilité variable allant de 90 à 95% en France et de 50 à 89% aux Etats-Unis [33] [34].

Principe du test

Le TDR Angine est une méthode indirecte qui permet la détection des antigènes de paroi spécifiques du SGA.

C'est une méthode d'immuno-chromatographie sur membrane qui utilise les propriétés de migration de la chromatographie et les propriétés révélatrices des réactions immunologiques.

La phase stationnaire est constituée d'une membrane de nitro-cellulose, et d'anticorps concentrés sur les bandes révélatrices. Ces bandes comprennent deux zones. La première, la zone test, est composée d'anticorps anti-antigène, tandis que la deuxième zone, dite zone de contrôle, contient des anticorps polyclonaux anti-anticorps.

La phase mobile comprend un tampon dans lequel est désorbé l'échantillon test. Le produit élué par lyse-migration est composé de l'échantillon test et d'un échantillon de référence, introduit sur un papier absorbant, qui est composé d'anticorps monoclonaux anti-antigènes de paroi marqués par des nanoparticules d'or.

Lorsque l'antigène recherché est présent dans l'échantillon, une réaction spécifique antigène-anticorps se produit. La migration de la phase mobile entraîne le complexe par capillarité le long de la bandelette test. Au niveau de la zone test, une nouvelle réaction antigène-anticorps se produit entraînant une agglutination et une coloration en rose due à l'absorbance des nanoparticules d'or ($\lambda = 575 \text{ nm}$).

De plus, si le test fonctionne, il existe une réaction d'agglutination dans la zone de contrôle qui permet de confirmer la bonne migration du flux [35].

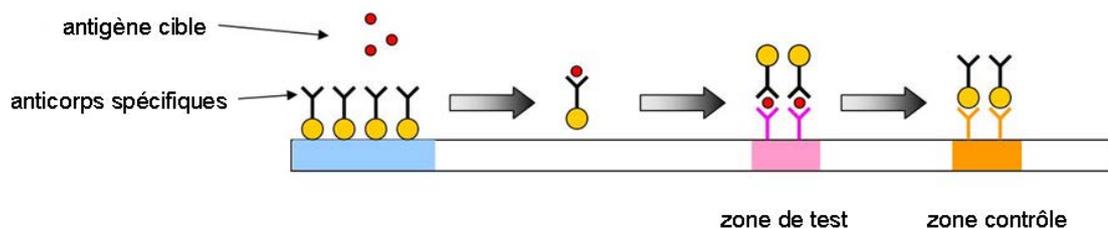


Figure 5: Principe d'un test immuno-chromatographique [31]

Particularité d'un test rapide

Les tests rapides sont définis par la notion de rapidité, et de simplicité, et par la possibilité de délocaliser les tests. La différence avec les autres tests diagnostiques repose sur :

- L'annulation de l'étape pré-analytique qui comporte classiquement le transport des prélèvements, et une procédure d'étiquetage.
- La phase post-analytique est réduite puisque la lecture des résultats, et leur communication est immédiate. Ainsi, le TTAT (therapeutic turn around time), le temps entre la prescription et la révélation des résultats devient le plus court possible, de l'ordre de quelques minutes.

Cette rapidité permet donc d'inclure ce test dans une routine diagnostique [35].

Limite des TDR SGA

Le TDR SGA présente plusieurs limites. Tout d'abord, la performance du test dépend de la qualité de l'écouvillonnage pharyngé. La sensibilité varie d'ailleurs fortement lorsque le TDR SGA est réalisé chez l'enfant car le prélèvement pharyngé est plus difficile. D'autre part, il est important de rappeler que le TDR SGA ne détecte que le *Streptococcus pyogenes*. Il s'inscrit donc dans une stratégie diagnostique.

Aspect de l'oropharynx	Erythémateux, érythémateux-pultacé		Membraneux, pseudo-membraneux		Vésicules	Ulcéreux, ulcéro_nécrotique		
Etiologie	Virales	SGA	EBV	Diphtérie	Entérovirus, HSV	Angine de Vincent	Syphilis	HP, Cancer ORL
Complications graves		oui		oui		oui	oui	oui
Prélèvement pharyngé		TDR, culture		Culture, PCR	Culture pour HSV	Culture		
Prélèvement sanguin	MNI T, Dépistage VIH		MNI T, NFS, PIQ				TPHA, VDRL	NFS, PIQ

Tableau 3: les différents diagnostics d'angine

SGA : streptocoques du groupe A, EBV : Epstein-Barr Virus, HSV : Herpès Simplex Virus, TDR : Test de Diagnostic Rapide, MNI T: Mononucléose infectieuse Test, VIH, Virus d'Immunodéficience Humaine, HP : HémoPathie, NFS : Numération de Formule Sanguine, PIQ : Plaquettes, TPHA : Treponema Pallidum Haemagglutination Assay, VDRL : Venereal Disease Research Laboratory

3. Recommandations

En 1998, il est recommandé d'initier une antibiothérapie devant toute angine aiguë d'un enfant ou d'un adulte de moins de 25 ans. Cependant, l'agence du médicament française pointe du doigt l'intérêt de l'utilisation courante du TDR SGA. Elle précise en effet que seules les angines à SGA nécessitent un traitement par antibiotique en vue de la prévention des complications. Ainsi, le fait de documenter une angine permettrait de limiter l'utilisation des antibiotiques tout en continuant la prévention des complications [36].

Les recommandations pour le diagnostic de l'angine sont différentes selon les pays. COHEN en 2014 fait un travail de synthèse à partir des recommandations françaises, européennes, américaines et anglaises. En 2011, la Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française publie un rapport de recommandations. En 2012 the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases sert de référence pour les praticiens européens. En 2012 et 2013, the American Academy of Pediatrics publie des recommandations de pratique suivies par les cliniciens américains. En 2008, the National Institute for health and Care Excellence sert de référence pour le diagnostic de l'angine au Royaume-Uni.

Ainsi chez l'enfant le score clinique est recommandé aux Etats-Unis (score de Mac Isaac), et au Royaume-Uni (Score Centor) alors qu'il ne l'est pas en France. La revue systématique de la littérature effectuée par COHEN confirme que les règles de décision clinique pour l'enfant ne sont pas fiables.

En France et en Europe, il est recommandé de pratiquer le TDR chez l'enfant de façon systématique alors que pour les Etats-Unis il n'est pratiqué que lorsque le score est supérieur ou égal à 2. Au Royaume-Uni la réalisation de TDR est déconseillée chez l'enfant. La sensibilité des tests étant fortement variable en fonction du clinicien, the Clinical Knowledge Summaries décourage d'utiliser les tests rapides de diagnostic au Royaume-Uni [29] [32].

La mise en culture est seulement préconisée aux Etats-Unis si le test est négatif. Il est recommandé de confirmer la négativité des tests par une mise en culture car il existe une grande variation (70 à 90%) de sensibilité des TDR. [33] En France, en Europe, et au Royaume-Uni, la mise en culture d'écouvillon pharyngé lorsqu'un TDR est négatif n'est

plus conseillée. COHEN en 2014 confirme ces recommandations. D'une part, l'effet spectre n'a pas d'incidence sur la valeur prédictive négative. Lorsqu'un test est négatif, il est donc très peu probable que l'infection soit due au SGA. D'autre part, seul un inoculum bactérien faible comme chez les patients porteurs sains, fait varier la sensibilité et la spécificité du test. Ainsi lorsqu'un test réalisé chez un patient symptomatique est négatif il n'est pas nécessaire de confirmer par la mise en culture de l'écouvillon pharyngé. La mise en culture après un TDR négatif est recommandée en France lorsqu'il existe des facteurs de risque de complication de rhumatisme articulaire aigu [18].

Au Royaume-Uni, le traitement par antibiotique est initié chez l'enfant lorsqu'un score de Centor est supérieur ou égal à 2. Aux Etats-Unis, les antibiotiques sont prescrits lorsque le TDR ou la culture sont positifs. En France et en Europe, selon les recommandations, seul un TDR positif est à l'origine d'un traitement antibiotique.

Pour résumer, BUZYN et la HAS publient en 2016 deux fiches récapitulatives reprenant l'importance du TDR dans la décision thérapeutique. Chez l'enfant, il est réalisé systématiquement. Chez l'adulte il est utilisé lorsque le score de Mac Isaac est supérieur ou égal à 2. [37] [38]

Deuxième partie :
COMPLICATIONS ET TRAITEMENTS

Chapitre 1 : Complications

1. L'ensemble des complications

1.1. Complications aiguës loco-régionales

Les infections locales suppurées sont rares en France. Leur incidence est passée de 13 % en 1935 à 1,4% en 1950. Aujourd'hui leur incidence annuelle est de 1%. Dans 90 % des cas leur survenue fait suite à une angine, mais elles peuvent être présentes d'emblée. L'origine est souvent poly-microbienne. Les germes responsables proviennent de la flore commensale comme par exemple les bactéries anaérobies de la famille *Fusobacterium*, ou les bactéries aéro-anaérobies *S. aureus*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*. Dans 20% des cas, le *S. pyogenes* est le seul impliqué dans ces pathologies.

On retrouve donc :

- les atteintes ORL comme les otites, les sinusites, les laryngites, les bronchites.
- l'amygdalite chronique.
- l'abcès rétropharyngé.
- le phlegmon péri-amygdalien.
- la cellulite cervicale profonde extensive.
- l'adénophlegmon.

Les complications locales suppurées sont potentiellement graves. Certaines atteintes sont des urgences et nécessitent une hospitalisation. En effet, la moitié des cas de cellulite à extension cervico-médiastinale abouti à un décès.

Plusieurs examens complémentaires permettent de mettre en évidence l'étendue de l'infection. Un recours à l'imagerie notamment un scanner cervico-thoracique injecté est souvent nécessaire. Le traitement est chirurgical et médical avec une antibiothérapie en association possible à une corticothérapie [16] [18] [39].

1.2. Complications générales

Les complications générales sont de deux sortes. Elles sont suppurées lorsqu'un microorganisme est à l'origine de la complication et elles sont non suppurées si une réaction immunitaire engendre la pathologie.

Lors d'une atteinte péri-pharyngée par une bactérie, celle-ci peut disséminer dans l'organisme et provoquer une septicémie.

L'angine chez le nourrisson est à surveiller. Des désordres généraux, comme une déshydratation, des crises convulsives ou un syndrome d'hyperthermie majeure par exemple, peuvent survenir et s'avérer graves.

La mononucléose infectieuse est marquée par une splénomégalie, une hépatomégalie, un rash maculo-papuleux (provoqué également par l'administration de Pénicillines A) et un syndrome mononucléasique avec hyperleucocytose (composée à 80% de lymphocytes). Cette pathologie virale reste bénigne même si la fièvre et l'asthénie persistent souvent pendant 10 à 15 jours. Cependant, il existe des complications rares. Elles surviennent dans 0,1% des cas. Il s'agit d'une rupture de la rate, d'une insuffisance hépatique, d'une atteinte neurologique (paralysie des paires de nerfs crâniens), d'une pancytopénie, d'une anémie hémolytique, et d'un purpura thrombopénique [40].

Le syndrome de Lemierre est la complication de l'angine de Vincent. C'est une pathologie sévère caractérisée par une thrombophlébite jugulaire interne, des abcès métastatiques pulmonaires, articulaires, ou osseux, des embolies, et quelque fois une septicémie.

Les complications toxiques de l'angine peuvent apparaître à la suite d'une angine diphtérique ou d'une angine à SGA. La scarlatine est une manifestation bénigne qui devient sévère lorsqu'elle se complique en syndrome post-streptococcique.

La toxine diphtérique provoque le Croup, une myocardite, une atteinte neurologique périphérique et un décès dans 10 % des cas.

Le choc toxique streptococcique, Streptococcal Toxic Shock Syndrome (le STSS), est provoqué par plusieurs toxines streptococciques. Elles sont pyrogéniques et érythrogènes.

Les complications générales non suppurées sont des réactions auto-immunes provoquées par le *S. pyogenes*. Ce sont des syndromes spécifiques à cet agent infectieux. Ils sont donc appelés syndromes post-streptococciques. Il s'agit de la glomérulonéphrite aiguë et du rhumatisme articulaire aigu.

2. Le *Streptococcus pyogenes*

2.1. Classification

Le *Streptococcus pyogenes*, est une bactérie immobile capsulée qui appartient à la famille des *Streptococcaceae* car ce sont des coques disposées en chaînette. Son genre, *Streptococcus pyogenes*, désigne les infections suppurées qu'elle génère. De plus, elle possède une paroi avec un peptidoglycane important puisqu'elle répond positivement au test de Gram. Le sérogroupage de Lancefield qui met en évidence le polysaccharide de paroi, le polyside C, par agglutination sur billes de latex sensibilisées permet de définir les différents groupes de streptocoques. Le *S. pyogenes* possède l'antigène A, on dit donc que c'est un Streptocoque de groupe A (SGA). L'hémolyse complète sur gélose au sang qui se produit lors de la culture permet de les caractériser comme des Streptocoques β hémolytiques. [26]

2.2. Epidémiologie

Le SGA représente la 9^{ième} cause de décès par infection dans le monde. Ils se produisent quasiment tous dans les pays en voie de développement (97%) [41].

Le réservoir est strictement humain. En effet, la bactérie se multiplie dans l'épithélium pharyngé, sur la peau, dans les muqueuses digestives et vaginales. La transmission est interhumaine soit par voie aérienne via les gouttelettes de salive soit par contact à partir d'une personne infectée ou d'un porteur sain. On compte 5 % de porteurs sains au niveau pharyngé dans la population générale et 20 % chez les enfants scolarisés [2] [42].

Il existe également des sources alimentaires provoquant des épidémies rares comme celle qui s'est produite en Corse en 2012 dans un camp de vacances. Les plats cuisinés ont été contaminés à partir de gouttelettes de salive ou de plaies infectées et la multiplication bactérienne a été favorisée par une rupture de la chaîne de froid [43].

2.3. Pathogénicité

Il existe différents états dans l'infection à *Streptococcus pyogenes*. La transition entre ces stades dépend de l'hôte, de l'interaction hôte-bactérie et de la modulation des étapes de l'infection (l'adhésion, l'invasion, la diffusion cellulaire, l'échappement au système immunitaire de l'hôte et la production d'exotoxines). Ces bactéries peuvent être responsables de portages asymptomatiques, d'infections localisées, d'infections invasives ou de complications post-streptococciques.

2.3.1. Portage asymptomatique

La prévalence du portage asymptomatique est de 1 à 5% chez l'adulte et de 2 à 17% chez l'enfant [44]. *S. pyogenes* est une bactérie extra-cellulaire qui a la capacité de créer des micro-colonies et des biofilms dans les tissus hôtes. Les facteurs environnementaux comme la variation du pH, la variation des pressions partielles en dioxygène et en dioxyde de carbone influent sur l'expression coordonnée des gènes de virulence, le quorum sensing. Certains gènes, comme le Multi-gene regulator (MgA) par exemple, sont donc régulés en amont par les facteurs environnementaux. Ensuite, soit ils activent l'expression des gènes de virulence en vue d'une diffusion tissulaire soit ils inhibent leur expression pour permettre la création d'un biofilm. Ces micro-colonies sont intéressantes car elles interviennent dans la tolérance aux antibiotiques [45] [46].

2.3.2. Infections localisées

Les infections localisées représentent 80% des cas d'infection au *Streptococcus pyogenes*. Elles sont bénignes et concernent les organes externes, ceux en contact avec le milieu extérieur. Il s'agit de l'angine érythémateuse ou érythémato-pultacée, de

l'Otite Moyenne Aigüe (OMA), des infections cutanées (impétigo, surinfection de plaies) et de la scarlatine.

2.3.3. Infections invasives

Les infections invasives sont des pathologies sévères. En effet, la mortalité est estimée à 14% à 7 jours d'évolution. Elles n'apparaissent cependant que dans 20% des cas. La plupart de ces infections se produit dans les pays en voie de développement où elles constituent un problème majeur de santé publique. En France leur incidence est faible mais elle est en constante évolution. Elle est calculée à partir des données collectées par le CNR dédié aux streptocoques et par le réseau EPIBAC qui réunit les informations des laboratoires de microbiologie hospitaliers. Le 18 novembre 2005, le conseil supérieur d'hygiène publique de France publie un avis permettant d'établir les stratégies de prévention de ces infections. Il définit les cas certains, les cas possibles, et les cas probables, ainsi que les cas groupés et les facteurs de risque d'acquisition d'une infection invasive à SGA. Cet avis établit également l'antibioprophylaxie et la surveillance clinique des cas et des sujets contacts [47]. En France le nombre de nouveaux cas d'infections invasives à SGA a augmenté puisqu'il est passé de 0,79 pour 100 000 habitants en 1995 à 1,52 en 2006 puis 3,1 en 2007 [19] [41]. Les infections invasives à SGA sont représentées par :

- des bactériémies ayant un foyer infectieux secondaire notamment ostéo-articulaire.
- des infections pleuro-pulmonaires provenant d'une extension du foyer infectieux par contiguïté.
- une endométrite post-partum appelée fièvre puerpérale engageant le pronostic vital de la mère.
- des infections sous cutanées nécrosantes comme la dermo-hypodermite nécrosante et des infections des fascias musculaires provenant souvent d'une effraction cutanée provoquée par une plaie ou une lésion de varicelle (la varicelle est un facteur de risque de DHN chez les enfants) [19]

- le syndrome de choc toxique streptococcique (le SCTS). Il s'agit de l'infection invasive à SGA la plus sévère puisqu'elle s'accompagne d'un taux de mortalité de 43% [47] [48].

2.3.4. Complications post-streptococciques

Les complications dites infections post-streptococciques sont rares car leur fréquence avoisine les 1%. Elles apparaissent dans les 20 jours qui suivent l'infection initiale puisque elles sont dues à une réaction immunologique. Les atteintes peuvent être articulaires, cardiaques, cutanées, neurologique (avec le Rhumatisme Articulaire Aigu) ou rénale (avec la Glomérulonéphrite aigüe).

2.4. Facteurs de virulence

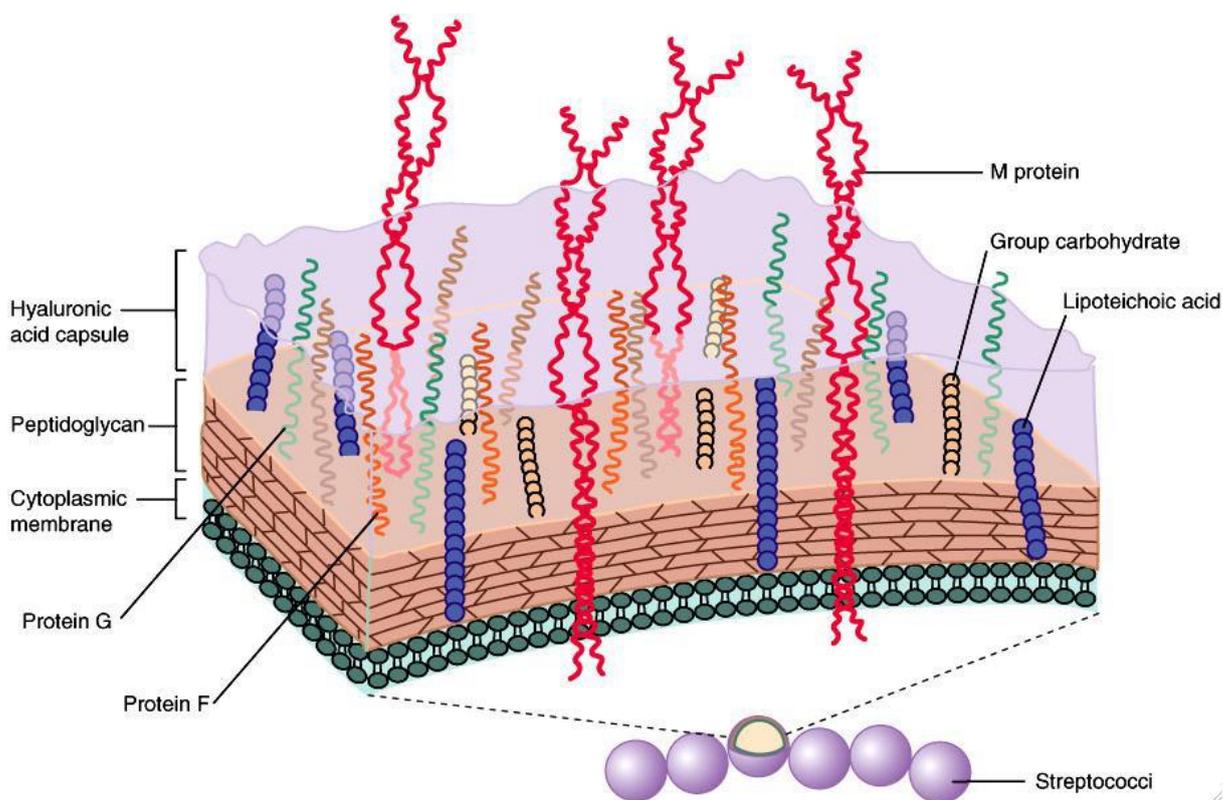


Figure 6: Schéma des facteurs de virulence du SGA [42]

2.4.1. Facteurs somatiques

La capsule est une fine couche d'acide hyaluronique. Elle joue un rôle dans l'adhésion cellulaire et dans l'échappement de la bactérie aux défenses de l'hôte. En effet, la charge négative qu'elle apporte masque les glycoprotéines bactériennes qui lient la fibronectine associée aux cellules épithéliales. Ceci empêche non seulement l'adhésion cellulaire mais également la phagocytose et l'action du complément [49].

La protéine M est utilisée aujourd'hui pour le sérogroupage des streptococques. Le séquençage de la partie 5' du gène *emm* codant pour sa partie N-terminale permet d'isoler environ 200 génotypes. Cette protéine possède une structure fibrillaire hélicoïdale, en bobine [50]. Elle est ancrée par la partie apolaire, hydrophobe, C-terminal à la membrane cytoplasmique et traverse le peptidoglycane pour être un élément de la surface de la bactérie et interagir avec l'environnement par sa partie chargée positivement, les résidus N-terminaux. Ils constituent des épitopes hypervariables essentiels à l'initiation de l'immunité acquise de l'hôte.

Cette protéine est un facteur d'adhésion, d'invasivité et d'échappement au système immunitaire. Son association à la protéine F lui permet d'une part d'initier l'adhésion par fixation à la fibronectine et d'autre part de déréguler la coagulation. Elle possède également des propriétés d'auto-agrégation qui facilitent le transfert d'ADN par conjugaison et la formation de biofilm [45]. De plus, l'affinité importante avec laquelle elle lie le fragment Fc des anticorps lui permet de les « retourner » et d'empêcher la reconnaissance antigénique. Les mutations de ses épitopes hypervariables contrent la mémoire immunitaire. Son rôle d'échappement à la réponse immunitaire est également assuré par sa capacité de liaison au facteur H de l'hôte. Ceci entraîne une non reconnaissance des Ig G et du facteur d'opsonisation, le facteur C3b. Cela inhibe donc en parallèle l'action du complément.

La pathogénicité de cette protéine est surtout révélée pour les souches de sérotypes rhumatogènes puisqu'elles entraînent des complications post-streptococciques de rhumatisme articulaire aigu. Les sérotypes impliqués sont identifiés. Ce sont les M1, M3, M5, M6, M14, M18, M19, M24, M27 et M29.

L'exposition à cette protéine procure une immunité spécifique. Elle est donc étudiée pour élaborer un vaccin qui permettrait d'éviter la survenue de RAA. L'impossibilité

d'élaborer ce vaccin provient d'une part de la difficulté d'identification des souches dans les pays en voie de développement. En effet, la circulation des souches y est plus importante car la fréquence des infections cutanées à SGA est plus élevée. D'autre part, la diversité des sérotypes, la variation antigénique et les différences de répartition géographique des sérotypes ne permettent pas de trouver un vaccin suffisamment protecteur [51] [52].

D'autres substances de surface ont un pouvoir pathogène par leur rôle dans l'adhésion de la bactérie aux cellules hôtes. L'acide lipotéichoïque est un polymère anionique spécifique des bactéries Gram positif. Il est lié au peptidoglycane par une liaison covalente et à la membrane cytoplasmique par sa partie hydrophobe. Il joue un rôle dans l'initiation de l'adhésion bactérienne en créant de faibles liaisons hydrophobes avec les composants cellulaires eucaryotes. De plus, les Microbial Surface Component Reconizing Adhesive Matrix Molecules (MSCRAMM), comme par exemple les adhésines, sont des molécules bactériennes de surfaces qui lient spécifiquement les intégrines de l'hôte. Les pili, sont constitué de l'antigène T et de protéines capables de lier la fibronectine et le collagène. Ils ont non seulement un rôle dans l'adhésion aux épithéliums mais aussi dans le maintien des biofilms. [48] [50] [51].

2.4.2. Facteurs extracellulaires

2.4.2.1. Les exo-enzymes

Les enzymes sécrétées sont communes à l'ensemble des souches de SGA. Le dosage des anticorps spécifiques (ASLO, ASLS) permet d'établir un diagnostic sérologique rétrospectif. Ce sont des facteurs de diffusion cellulaire ayant une action membranaire. Leur virulence dépend également de leur faculté à déjouer les défenses de l'hôte [53].

Les stérols Streptolysine O (SLO) et les phospholipides Streptolysines S (SLS) sont des hémolysines cytotoxiques provoquant l'apoptose des phagocytes par la création de pores membranaires. Lors de l'identification des SGA par culture sur gélose au sang, ces enzymes entraînent une lyse de l'ADN, et une bêta hémolyse [48].

Les streptokinases activent le plasminogène pour dégrader la fibrine qui constitue la matrice extracellulaire utilisée par l'hôte pour confiner l'infection. De plus, en détruisant le tissu conjonctif ces enzymes participent à la diffusion cellulaire des bactéries.

Les streptodornases ou DNases détruisent les pièges à ADN produits par les polynucléaires neutrophiles de l'hôte.

Les hyaluronidases dégradent les acides hyaluroniques des cellules épithéliales.

2.4.2.2. Les toxines érythrogènes, et les super-antigènes

Ce sont des toxines ayant une action intra-cellulaire.

L'enzyme Sic, Streptococcal Inhibitor of Complément possède une activité anti-complément sérique en inhibant la complexation du complément à la membrane cellulaire. Cette enzyme permet également de lutter contre les peptides antimicrobiens salivaires. Ils sont exprimés uniquement chez les souches invasives de type M1.

Le Streptococcal Pyrogénic exotoxine A (Spe A) ou Super-antigène A est responsable des chocs toxiques streptococciques. Ces super antigènes court-circuitent l'action des CPA qui présentent normalement les peptides antigéniques. Lorsque ces super antigènes s'associent aux CMH II, ils activent directement l'ensemble des lymphocytes T de façon poly-clonale. Ainsi, l'activation anarchique des lymphocytes T induit une production excessive de cytokines pro-inflammatoires responsables de choc toxique.

L'exotoxine B, Streptococcal Pyrogénic exotoxine (Spe B) a des propriétés cystéine protéase. Elle est présente dans la plupart des souches bactériennes. C'est un facteur de virulence utilisé pour la diffusion cellulaire puisqu'elle détruit le collagène qui confine l'infection. La répression des gènes codants son expression permet l'établissement d'un biofilm bactérien. Lorsque cette enzyme est exprimée, la dissémination est plus facile puisqu'elle dégrade les peptides de la matrice du biofilm [45]. Spe B possède également des propriétés d'échappement aux défenses de l'hôte. Sa survie salivaire est assurée par son action protéolytique. En effet, en clivant les cathélicidines LL-37 des épithéliums de surface, elle résiste à l'action de ces peptides anti-microbiens. Cet enzyme possède également une action anti-phagocytaire en dégradant les facteurs C3b et les Ig G. Spe B est également impliquée dans des réactions immunitaires responsables de complications post-streptococciques de glomérulonéphrite aigue.

3. Les complications dues au SGA

3.1. Les complications toxiques

3.1.1. La scarlatine

La scarlatine est due à la toxine érythrogyène Spe A du Streptocoque de Groupe A. Sa diffusion dans les systèmes neuro-végétatifs notamment le système vaso-moteur cutané et muqueux provoque des exanthèmes et des énanthèmes caractéristiques.

La contamination se fait d'homme à homme par contact direct via les gouttelettes de Plügge. Le point de départ est généralement pharyngé mais il peut exister des scarlatines à début extra-pharyngées comme les scarlatines chirurgicales, les scarlatines puerpérales dont les portes d'entrée sont la peau ou la muqueuse utérine. Cette pathologie apparaît sous forme d'épidémies hivernales et elle survient chez les enfants de tout âge mais plus fréquemment lors de la deuxième enfance, entre 5 ans et 10 ans.

Cette pathologie est aujourd'hui assez rare en France alors que dans les années 1960 c'était la deuxième maladie infantile avec plus de 8000 cas répertoriés en 1964 [54] [55].

La « fièvre écarlate » se décompose en quatre périodes : l'incubation, la phase d'invasion, la phase d'état et la desquamation. L'incubation est silencieuse et courte. Elle dure environ 3 à 4 jours. Puis les signes cliniques caractérisant la phase d'invasion apparaissent. Le début est brutal avec une fièvre élevée allant jusqu'à 40°C et une tachycardie importante. L'examen de l'isthme du gosier révèle un érythème des amygdales parsemé de pétéchies qui touche généralement le voile du palais et la paroi postérieure du pharynx. Cette rougeur est très vive, on l'appelle « rouge viande de bœuf ». La langue présente une rougeur carminée sur le bord et la pointe et un enduit blanchâtre au centre. Lors de cette phase, le traitement antibiotique probabiliste à base de pénicilline peut être initié sans attendre les résultats des cultures des prélèvements pharyngés. L'isolement du malade par une éviction scolaire de 15 jours est également préconisé.

La troisième phase de cette pathologie consiste en une éruption cutanéomuqueuse confirmant le diagnostic. Elles sont non contagieuses et souvent prurigineuses.

L'exanthème se situe au niveau des zones de chaleur (au niveau de la racine des membres, des fesses, des plis de flexions articulaires) puis s'étend au thorax, au cou et aux membres. Il s'agit d'une forte couleur lie-de-vin qui diminue au froid et à la pression. L'énanthème scarlatiforme de la langue atteint son paroxysme lors de la dernière phase de cette affection. En effet, la desquamation met à nu les papilles et la langue présente alors un aspect caractéristique de « langue rouge framboise ». Au niveau cutané, la desquamation peut être impressionnante lorsqu'elle siège au niveau des extrémités. On parle de doigts de gants et de semelles plantaires. Cependant, les signes cliniques sont aujourd'hui moins impressionnants.

La scarlatine peut se compliquer par une sensibilisation au SGA et engendrer des complications post-streptococciques comme des rhumatismes articulaires, des myocardites ou des néphrites.

3.1.2. Le choc toxique

Les chocs toxiques sont causés par le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pyogenes*. Ils sont rares en France mais ils représentent tout de même 16,1% des infections invasives à *S. pyogenes* en 2014. Soixante-deux génotypes responsables d'infections invasives à SGA ont été recensés en 2014 par le CNR-Strep. *emm 1*, *emm 28* et *emm 89* sont les 3 génotypes les plus fréquemment rencontrés. En ce qui concerne les chocs toxiques, *emm 1* et *emm 3* sont impliqués dans 52% des cas [56].

Dans le Streptococcic Toxic Shock Syndrome (STSS), les toxines Spe A et Spe B sont responsables d'une toxicité tissulaire directe. Ces toxines ont une activité super antigène. Dans le cas classique où un antigène est présenté par une CPA sous forme de peptides, les lymphocytes T sont activés de façon spécifique au peptide antigénique. Ils produisent des cytokines pro-inflammatoires dans le site de l'infection. Cela entraîne une inflammation ciblée et locale. Dans le cas des super-antigènes, une liaison directe entre les molécules du CMH II et les lymphocytes T par pontage non spécifique entraîne une activation polyclonale et désordonnée de l'ensemble des lymphocytes T. Une libération massive de cytokines produit une inflammation systémique, un rash et un choc septique [48].

Pour établir le diagnostic de Toxic Shock Syndrom, TSS, les tableaux cliniques et biologiques rassemblent trois critères majeurs et trois critères mineurs. Les critères indispensables sont une fièvre supérieure à 38°C, un rash maculaire ou une érythrodermie comme une éruption scarlatiforme, et une hypotension. Les critères mineurs sont une atteinte digestive comme des nausées, des vomissements ou des diarrhées, une myalgie (ou une élévation des CPK), une atteinte des muqueuses orales, conjonctivales, ou vaginales (à J3-J5), une atteinte rénale, une thrombopénie, des troubles de la conscience (ou une désorientation). Une desquamation par larges lambeaux au niveau des extrémités survient 2 ou 3 semaines plus tard. Il s'agit d'une complication grave puisque le décès dans les pays industrialisés survient malgré le traitement, dans 5 à 10 % des cas [18] [57].

3.2. Les complications immunologiques

3.2.1. Physiopathologie

Plusieurs réactions peuvent être à l'origine de la réaction immunitaire responsable de la glomérulonéphrite aiguë et du rhumatisme articulaire aigu.

Il s'agit d'une part d'une réaction d'hypersensibilité de type II mettant en jeu des auto-anticorps. Ils sont créés suite à une réaction croisée, un mimétisme antigénique entre la bactérie et l'hôte. En effet, la GNA proviendrait de la ressemblance structurale entre certains SGA et les glomérules humains. En ce qui concerne le RAA, il existe une similitude entre la protéine M et les tissus de l'hôte (articulaires et musculaires). Les auto-anticorps peuvent être également synthétisés à la suite d'une modification de la cible. Dans la GNA, La toxine Spe B modifie les Ig G et cela entraîne la production d'auto-anticorps anti Ig G. Pour le RAA, les épitopes de la protéine M se lient au collagène humain et favorisent la production d'auto-anticorps anti-collagène [48].

La réaction d'hypersensibilité de type III est responsable de maladies à complexes immuns circulants (CIC) entraînant une glomérulonéphrite et une cardite rhumatismale. Les CIC se fixent à la membrane basale rénale dans la GNA et aux fibres de collagènes dans la cardite rhumatismale. Ils provoquent l'activation du complément, l'attraction des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes T producteurs de

cytokines cytotoxiques. Ces pathologies sont caractérisées par des lésions exsudatives, des infiltrations de cellules immunitaires, et des proliférations vasculaires.

Les souches de SGA responsables de GNA sont distinctes des souches impliquées dans le RAA. On parle de souches néphritogènes ou de souches rhumatogènes. De plus, le point de départ de l'infection est souvent cutané dans le GNA alors que l'origine des syndromes post-streptococciques de RAA est principalement pharyngée.

3.2.2. La glomérulonéphrite aigue, GNA

3.2.2.1. Epidémiologie

La glomérulonéphrite aigue, est une maladie post-streptococcique survenant après une infection à streptocoques de groupe A. Elle apparait chez l'enfant et l'adolescent, et plus fréquemment entre 2 ans et 12 ans. Pour les glomérulonéphrites de l'adulte, l'agent responsable est souvent le staphylocoque. Le pronostic est plus défavorable avec un passage à la chronicité dans 15 à 20 % des cas.

D'autre part la prévalence de GNA a largement diminué dans les pays industrialisés depuis une trentaine d'années grâce à la généralisation des traitements antibiotiques précoces mais cette pathologie reste présente dans les pays en voie de développement où 83% des cas de GNA ont lieu. Les souches néphritogènes présentes dans ces pays semblent plus virulentes puisque les signes de gravité sont plus intenses avec une fréquence d'encéphalite hypertensive allant jusqu'à 38% des cas et une dialyse nécessaire dans 4% des cas [16] [41].

3.2.2.2. Clinique

Les lésions glomérulaires sont caractérisées par une infiltration des neutrophiles dans les capillaires glomérulaires. Il s'agit d'une lésion exsudative. Il existe également une prolifération endocapillaire et des dépôts extra-membraneux d'Ig G et de C3 sur la face externe épithéliale de la membrane basale. Cette pathologie est donc définie par des lésions glomérulaires, un syndrome néphritique aigu, un intervalle libre, une infection à SGA, et un effondrement du complément sérique.

Les lésions glomérulaires sont rarement visibles chez l'enfant car la biopsie n'est réalisée systématiquement que chez l'adulte.

Le syndrome néphritique aigu est d'apparition brutale sans antécédent de pathologie rénale. Il est caractérisé d'une part par un œdème survenant au niveau du visage (œdèmes palpébraux), des membres, ou du poumon (20 à 40% des cas) et d'autre part par une hypertension artérielle. Ceci résulte d'une hyper-volémie causée par la rétention hydro-sodée. Dans les formes sévères, l'hypertension artérielle entraîne des défaillances cardiaques, et une encéphalopathie hypertensive se traduisant par des convulsions et dans 10 à 20% des cas, une insuffisance rénale aiguë. Une hématurie et une protéinurie témoignent également de cette atteinte glomérulaire.

Cette pathologie survient 1 à 3 semaines après un épisode infectieux révélé par l'anamnèse puisqu'il est souvent absent lors de la survenue des signes majeurs du syndrome néphritique. Il existe donc un intervalle libre entre l'infection et l'atteinte glomérulaire. Le point d'entrée est majoritairement cutané par la survenue d'un impétigo, dans les pays en voie de développement. [58] [59].

3.2.2.3. Diagnostic

La présence d'anticorps anti-streptolysine ou d'anticorps anti-streptodornase en concentration élevée ou en concentration croissante confirme l'infection récente à SGA.

L'effondrement sérique du complément notamment du C3 avec un maintien de son activateur le C4 est caractéristique d'une maladie à complexe immuns et permet le diagnostic de GNA.

La guérison est confirmée par une fraction C3 normale et une fonction rénale normale. La protéinurie et l'hématurie peuvent persister quelque temps.

3.2.2.4. Evolution

L'évolution est favorable et sans séquelle chez l'enfant alors que chez l'adulte le pronostic est souvent défavorable puisque la guérison complète sans séquelles n'existe que dans 30 à 60 % des cas. Des séquelles fonctionnelles comme l'insuffisance rénale peuvent survenir.

3.2.3. Le rhumatisme articulaire aigu, RAA

3.2.3.1. Epidémiologie

Le rhumatisme articulaire aigu est également appelé maladie de Bouillaud. Il s'agit d'une arthrite post-streptococcique caractérisée par une inflammation proliférante et exsudative. Dans les pays industrialisés, cette pathologie a régressé. En effet, en 1960, on recensait 3 à 4 cas de RAA pour 1000 angines non traitées [60]. Une étude rétrospective menée sur trois ans de 1995 à 1998 chez les enfants de 4 à 17 ans révèle que l'incidence annuelle en France de cette pathologie était comprise entre 0,5 et 1,5 pour 100 000 habitants [61]. La maladie de Bouillaud est donc devenue rare dans ces pays grâce à plusieurs facteurs comme la hausse du niveau de vie, la diminution de la promiscuité, l'amélioration de l'hygiène et des soins, et l'utilisation des antibiotiques. Cependant, quelques cas ont été recensés avec des épisodes épidémiques aux Etats-Unis. Ceci proviendrait de l'évolution du SGA vers des souches hyper-virulentes dont la mutation du système de contrôle de la virulence entraîne un passage du phénotype non invasif au phénotype invasif [62].

Dans les pays en voie de développement cette arthrite reste une pathologie majeure puisqu'elle est la première cause d'insuffisance cardiaque, de cardiopathie acquise et de valvulopathie chez l'enfant et l'adolescent [52]. De plus, le nombre de personnes vivant avec une maladie cardiaque rhumatismale, une des séquelles du RAA, est estimé entre 15,6 et 19,6 millions de personnes dans le monde. Son incidence dans les pays en voie de développement est comprise entre 100 et 200 nouveaux cas pour 100 000 enfants en âge d'être scolarisés [62]. En Inde par exemple, le risque de développer une RAA après une infection pharyngée non traitée est de 3 % [48] [41]. Cependant les plans de lutte nationaux contre le RAA font baisser son incidence. De plus, la World Heart federation a fixé un objectif de réduction de 25% en 2025 [41].

3.2.3.2. Clinique

Ce sont des arthrites aseptiques survenant une à quatre semaines après une angine non traitées dans un contexte de facteurs de risque de RAA [52]. Elles sont caractérisées par des manifestations générales, des manifestations localisées au niveau des articulations, du système cardiaque, de la peau, et du système nerveux central.

Cette pathologie est tout d'abord marquée par une fièvre constante pouvant être associée à des myalgies, une asthénie et des troubles digestifs.

De plus, il existe deux rhumatismes post-streptococciques que l'on distingue par l'âge de survenue et la nature des manifestations articulaires. D'une part, le Rhumatisme Articulaire Aigu, qui apparaît chez l'enfant de façon brutale est caractérisé par une polyarthrite aiguë fugace et migratrice généralement localisée au niveau des grosses articulations comme les chevilles, les genoux, les coudes et les poignets. D'autre part, le rhumatisme streptococcique de l'adulte survenant entre 40 et 60 ans est représenté par des manifestations articulaires moins migratrices que chez l'enfant [52].

La gravité de la maladie est cependant liée à la localité cardiaque car la pathologie peut entraîner des séquelles définitives et graves. Elle est présente dans 50 % des cas. Les lésions initiales sont non spécifiques et réversibles. Ce sont des lésions exsudatives comprenant des infiltrations lymphocytaires et un œdème dans les fibres de collagène. Les lésions secondaires ne sont plus réversibles. Il apparaît alors des nécroses fibrinoïdes avec une destruction des fibres de collagène. Dans un troisième temps, la cicatrisation entraîne une fibrose. Dans la zone entourant l'œdème, des Nodules d'Aschoff se forment avec une infiltration histocytaire et la création de néovaisseaux. Cette cardite rhumatismale se manifeste par l'atteinte d'une ou plusieurs tuniques, provoquant ainsi une endocardite (souvent irréversible), une myocardite ou une péricardite (réversible). L'atteinte cardiaque rhumatismale se traduit également par des cardiopathies valvulaires rhumatismales. Lorsque la valve mitrale est concernée, l'insuffisance mitrale provoque une insuffisance ventriculaire gauche et la sténose mitrale est responsable d'une hypertension pulmonaire post-capillaire engendrant à long terme une insuffisance ventriculaire droite. L'atteinte de la valve aortique est plus insidieuse. Elle peut être asymptomatique jusqu'à l'âge de 40 ans sans rechutes de RAA. L'insuffisance

tricuspide est souvent corrélée à l'atteinte des autres valves. Ces pathologies sont souvent liées entre elles et se traduisent par une polyvalvulopathie [60] [63].

Les manifestations cutanées sont des manifestations tardives. Ce sont des nodosités indolores sous-cutanées de Meynet au niveau des articulations. Cela peut aussi se présenter sous la forme d'un érythème maculo-papuleux fugace, migrateur et non prurigineux appelé érythème marginé rhumatismal [64].

La chorée de Sydenham, également appelée danse de la Saint-Guy est une atteinte des noyaux gris centraux par les anticorps anti-streptocoques de groupe A. Elle se manifeste chez l'enfant et l'adolescent (entre 5 et 15 ans) de façon tardive, jusqu'à 6 mois après l'épisode d'angine. Les premiers signes cliniques sont d'ordre psychologique (agitation, irritabilité, angoisse). Ils sont suivis quatre semaines après par des troubles caractéristiques, des mouvements anormaux, involontaires, rapides, et localisés sur la face et les extrémités des membres supérieurs. Ils révèlent un syndrome choréique sévère et généralisé. L'évolution est généralement favorable et spontanée en trois mois mais elle peut être réactivée lors d'affections récurrentes à SGA. [65]

Les facteurs de risques de RAA sont importants. En effet l'incidence de cette pathologie étant quasi inexistante dans les pays industrialisés, c'est en présence d'un de ces facteurs que les manifestations cliniques sont évocatrices de cette pathologie. D'autre part, lorsque le patient présente un facteur de risque de RAA et un TDR négatif, une antibiothérapie est tout de même initiée. Les facteurs de risque de RAA sont donc:

- les antécédents personnels de RAA
- l'âge compris entre 5 et 25 ans associé à
 - une notion de séjours en pays d'endémie : Afrique, Dom-Tom
 - ou des facteurs environnementaux comme la promiscuité dans les collectivités fermées ou des conditions sociales, sanitaires et économiques faibles
 - ou des antécédents d'épisodes multiples d'angines à SGA.

3.2.3.3. Diagnostic

Les critères de Jones permettent de hiérarchiser les signes cliniques composant le diagnostic. Il existe 5 critères majeurs. Il s'agit d'une polyarthrite, une cardite, des nodules sous-cutanés, un érythème marginé, et une chorée. Les 4 critères mineurs

peuvent également aider au diagnostic. Il s'agit d'une fièvre, des arthralgies, un syndrome inflammatoire biologique ou une augmentation de l'intervalle PR à l'ECG.

Le diagnostic biologique d'une infection récente à SGA est établi par la présence d'au moins deux sortes d'anticorps spécifiques au SGA, la positivité du TDR streptococcique, ou l'isolement du SGA en culture.

Le diagnostic est posé lorsque deux critères majeurs de Jones sont associés aux signes biologiques. Le RAA est également suspecté lorsque deux critères mineurs, un critère majeur et les signes biologiques sont présents [66].

3.2.3.4. Evolution

L'évolution est favorable avec une guérison sans séquelles. Cependant des rechutes à distances peuvent survenir avec la possibilité d'endocardite d'Osler et des séquelles valvulaires. Une surveillance rapprochée des fonctions cardiaques par auscultations, électrocardiogrammes, radiographies et échographies est donc réalisée [67].

Chapitre 2 : Les traitements

1. Pharmacologie des antibiotiques

1.1. Choix des antibiotiques

Pour savoir si le traitement par un antibiotique donné est pertinent, il convient de s'appuyer sur les connaissances générales et sur les données spécifiques du cas clinique.

Les données générales sont issues de la détermination de la sensibilité. L'analyse de l'activité in vitro de la bactérie avec ou sans antibiotique permet de connaître les propriétés de l'antibiotique notamment son activité et son spectre d'action.

L'activité bactéricide ou bactériostatique d'un antibiotique est déterminée par le rapport entre la Concentration Minimale Bactéricide (CMB) et la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI). Pour les macrolides, leur CMB est largement supérieure à leur CMI. C'est-à-dire que la CMI est suffisante par rapport à la CMB. Ils agissent donc sur les bactéries en provoquant un recul de la croissance bactérienne. Ainsi on peut dire que leur effet antibiotique provient de leur activité bactériostatique. Pour les bêta-lactamines par contre, les CMB et CMI sont voisines. L'effet antibiotique est donc bactéricide.

D'autres caractéristiques proviennent également de ces analyses. Les bêta-lactamines, sont par exemple temps-dépendant. Leur efficacité dépend donc de la durée pendant laquelle la concentration dépasse la CMI. De plus ces antibiotiques ne possèdent pas d'effet post-antibiotique qui permet de longs intervalles entre les prises. Leur schéma d'administration en découle. Ainsi elle se fait par administration fractionnée ou par perfusion continue.

Le spectre de l'antibiotique correspond à l'ensemble des bactéries sur lesquelles agit l'antibiotique. Il existe des consensus pour classer les bactéries. Elles sont habituellement sensibles si 90% des souches le sont. Elles sont modérément sensibles lorsque 90% des souches se trouvent dans la zone intermédiaire, et elles sont dites résistantes lorsque plus de 50 % des souches sont résistantes.

L'antibiogramme réalisé à partir d'un prélèvement est prédictif du succès ou de l'échec de l'antibiothérapie. Il permet d'établir le profil phénotypique de sensibilité de la bactérie responsable de l'infection aux différents antibiotiques. On détermine alors les antibiotiques pour lesquels la bactérie est sensible intermédiaire ou résistante.

Les antibiotiques sont classés en familles qui regroupent les antibiotiques ayant une analogie de structure chimique et un mode d'action similaire. Il existe 14 grandes familles d'antibiotiques. Ceux qui inhibent la synthèse de la paroi bactérienne sont les bêtalactamines. Ceux qui interviennent dans la synthèse des protéines sont les aminosides, les macrolides et apparentés, les phénicolés, les cyclines, l'acide fusidique et les oxazolidinones. D'autres antibiotiques inhibent la synthèse d'acides nucléiques. Ce sont les quinolones, les quinoléines, la mupirocine, la rifampicine. Les sulfamides sont agissent par l'inhibition de la synthèse d'acide folique. D'autres antibiotiques comme les dérivés nitrés et les antituberculeux ont un mécanisme d'action complexe ou méconnu. Deux familles d'antibiotiques sont utilisées dans le traitement des angines à SGA. Il s'agit des bêtalactamines et des macrolides.

1.2. Bêtalactamines

Le grand groupe des bêtalactamines est composé de pénicillines et de céphalosporines. Leur structure chimique commune est le noyau bêtalactame. Lorsqu'il est associé à un cycle thiazolidine ce sont des pénicillines avec un cycle péname. Lorsque le noyau bêtalactame est associé à un cycle dihydro-thiazine, le noyau est dit céphème, ce sont des céphalosporines. Elles sont d'origine hémi-synthétique excepté pour la pénicilline G et la pénicilline V qui proviennent d'organismes naturels.

1.2.1. Pénicillines

Classification et évolution du spectre.

Les pénicillines du groupe G sont les pénicillines antistreptococciques. La découverte de la benzyl-pénicilline par Flemming en 1928, puis sa commercialisation en 1942 lance le début de l'ère antibiotique. Il s'agit d'une pénicilline naturelle administrable par voie IM et IV et ayant un spectre d'action étroit. La pénicilline V ou la

phénoxyéthylpénicilline est la seule de ce groupe à être administrable par voie orale. Elles ciblent en priorité les coques Gram positif, notamment les *streptococci* et les *staphylococci*, les bacilles Gram positif, comme les *Corynebacterium* avec *C.diphtheriae* [68].

Les pénicillines du groupe A, les aminopénicillines sont l'ampicilline, l'amoxicilline, la ticarcilline, la mezlocilline, la pipéracilline. Elles sont toutes injectables mais l'ampicilline et l'amoxicilline sont administrables par voie orale. L'amoxicilline est très utilisée en ville car elle possède une absorption digestive supérieure aux autres pénicillines per os qui sont détruites par le pH acide de l'estomac et les pénicillinases intestinales. De plus le spectre antibactérien est élargi puisque les entérocoques ont une sensibilité intermédiaire alors qu'ils sont résistants aux autres classes de pénicillines.

Relation structure activité

On peut appeler la structure de base 6-APA, acide amino-6-pénicillanique. Le radical R situé sur la fonction amine est variable. Il détermine les propriétés d'administration et l'activité antibiotique. L'élargissement du spectre aux bacilles Gram négatifs (*Escherichia coli*) chez les aminopénicillines est dû à une fonction amine sur le radical variable en alpha du CO-NH.

Mécanisme d'action

Ces antibiotiques provoquent une lyse en agissant sur la synthèse de la paroi cellulaire. La paroi, située sur la membrane cytoplasmique a pour fonction principale de maintenir la pression osmotique et la forme des bactéries. Outre ce rôle d'exosquelette, elle contribue également à la protection et au pouvoir pathogène de la bactérie. Elle est en perpétuel renouvellement. En effet elle joue un rôle dans la croissance et la multiplication cellulaires. Lors de la division cellulaire, une cellule mère crée un septum qui permet de recréer des cellules filles indépendantes. Deux structures de paroi se distinguent, celle des bactéries Gram positif, et celle des Gram négatif.

Les bactéries di-dermes, les bactéries Gram négatif sont constituées d'une paroi fine, de 2 à 7 nm d'épaisseur, située dans le périplasme entre la membrane cytoplasmique et la membrane externe. Cette membrane en contact avec l'environnement est constituée de 40% de protéines, de 35% lipopolysaccharides (LPS) et de 25% de lipides. C'est une

barrière lipophile, qui protège la cellule de l'entrée des molécules de l'environnement. Cependant certaines petites molécules (inférieures à 600 daltons) peuvent accéder à l'intérieur cellulaire par le contrôle de certaines protéines membranaires, les porines. Ces trimères forment des canaux aqueux qui, par diffusion passive, font pénétrer à l'intérieur de la cellule les solutés hydrophiles comme certains antibiotiques.

La paroi des bactéries Gram positif est une structure homogène et épaisse. Elle est d'environ 80 nm, et constitue 40% du poids sec de ces bactéries. Elle délimite, avec la membrane cellulaire l'espace péri-plasmique des bactéries mono-dermes. Elle est constituée du peptidoglycane (PG) également appelé muréïne. Le peptidoglycane est un hétéropolymère composé de chaînes de glycanes reliées entre elles par des ponts peptidiques. Chaque sous unité est formée par deux dérivés glucidiques NAG (N-Acetyl-Glucosamine) et NAM (N-acetyl-Muraminique). Elles sont assemblées en respectant l'alternance de ces deux composés. Les chaînes glucidiques sont pontées par des pentapeptides qui diffèrent d'une espèce à l'autre. Pour le *S. pyogenes*, le pentapeptide qui relie les sous-unités glucosiques est composé systématiquement de deux alanines en position 4 et 5. La particularité de la muréïne des bactéries Gram positif est qu'elle contient des acides teïchoïques, des acides téichuroniques et des acides lipotéïchoïques qui s'insèrent dans la membrane cytoplasmique. Leur charge est négative. Ainsi la paroi des bactéries Gram positif est chargée négativement. Ils ont plusieurs fonctions comme d'assurer une tension, une porosité de la cellule et un rôle de pathogénicité comme pour les acides lipotéïchoïques chez le *S. Pyogenes*.

La synthèse du peptidoglycane

La première étape est cytoplasmique et consiste en la biosynthèse de précurseurs; ils sont alors transférés au niveau de la face interne de la membrane cytoplasmique. Ensuite, la translocation membranaire permet aux précurseurs de passer de l'espace cytoplasmique à l'espace périplasmique. La dernière étape de la croissance du peptidoglycane est la transpeptidation. Elle assure sa réticulation par la formation de ponts peptidiques entre les nombreuses chaînes. Les transpeptidases, et les carboxypeptidases sont des protéines fixées à la membrane cytoplasmique par leur extrémité carboxyle et elles interviennent dans la transpeptidation par leur site enzymatique situé sur leur extrémité NH₂ et dans le périplasme. Les transpeptidases

clivent la liaison D-alanine-D-alanine qui se trouve sur un pentapeptide et lient l'acide aminé D-alanine en 4^{ème} et dernière position du nouveau tétrapeptide au 3^{ème} résidu variable d'un pentapeptide. Les carboxypeptidases sont aussi des enzymes clivant la liaison D-Ala-D-Ala des pentapeptides. Ces protéines possèdent également une affinité aux pénicillines avec lesquelles elles se lient de façon covalente. Elles sont donc appelées les PLP, protéines liant les pénicillines.

Les autolysines sont des enzymes qui interviennent également dans l'étape de réticulation du peptidoglycane. Elles clivent les liaisons osidiques et les liaisons peptidiques. Ceci permet son réarrangement.

Lorsque les transpeptidases et les pénicillines se lient de façon covalente cela entraîne une inhibition compétitive de ces enzymes. La synthèse du peptidoglycane est alors arrêtée et la croissance cellulaire stoppée. On parle d'effet bactériostatique. La cellule change ensuite de forme par filamentation, par formation de sphéroplastes ou par formation d'éléments ovoïdes. La lyse osmotique survient alors et on parle d'effet bactéricide. Cet effet est également visible sur les bactéries en croissance lorsque le déséquilibre entre autolysines et transpeptidases crée une lyse osmotique et une mort cellulaire. [69]

Pharmacocinétique

Leur activité est bactéricide, temps-dépendant. L'administration est injectable pour les pénicillines G. L'absorption digestive est possible pour les pénicillines V mais la biodisponibilité reste faible et varie en fonction de l'alimentation. L'amoxicilline est prise per os avec une disponibilité élevée, potentialisée par le repas. La pénicilline G possède une bonne diffusion extracellulaire mais une diffusion tissulaire médiocre.

La demi-vie d'élimination étant courte, 1 à 6 heures, et leur activité bactéricide temps dépendant, cela induit un schéma d'administration pluriquotidien ou de perfusion longue. L'élimination est rénale sous forme inchangée. Le métabolisme est en effet faible. Il est de l'ordre de 20 à 30%. Une faible part de l'antibiotique est éliminée par filtration glomérulaire, et 90 % connaît une sécrétion tubulaire. Certains antibiotiques sont donc utilisés dans les infections urinaires et d'autres ont des posologies qui doivent être adaptées à la clairance de la créatinine.

Mécanisme de résistance

Certaines bactéries résistent naturellement. Ce sont certains bacilles Gram négatif comme *Clostridium difficile* et ceux du genre *Legionella*. Il existe cependant de nombreuses résistances acquises.

Les entérobactéries, comme *E. coli* ou des bacilles Gram négatif comme *H. influenzae* produisent des β -lactamases. Ces enzymes ciblent le noyau β lactone, hydrolysent la fonction amine et détruisent les antibiotiques.

H. influenzae, ou des cocci Gram positif comme les pneumocoques à sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP), ou les *S.aureus* Méricilline-Résistants (SARM) diminuent l'affinité de l'antibiotique en modifiant les structures des PLP.

Pseudomonas aeruginosa diminue la pénétration de l'antibiotique en modifiant la perméabilité avec une mutation de certaines porines. [68].

Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent est la réaction allergique. Elle peut être immédiate, de type HS I ou retardée de type HS IV.

L' hypersensibilité, de type I médiée par les IgE est une réaction qui apparaît après une sensibilisation précédente à la pénicilline. Il y a donc toujours un antécédent de prise sans problème. C'est une réaction immédiate qui survient moins d'une heure après la nouvelle prise. Les signes cliniques sont des manifestations anaphylactiques avec un urticaire ou un angio-œdème.

L'hypersensibilité de type IV est une manifestation retardée (7 jours après l'introduction de la molécule). Les manifestations sont cutanées de type maculo papuleuses.

Lorsqu'il existe une allergie à la pénicilline, les réactions croisées avec les céphalosporines sont faibles et inférieure à 10% des cas. Les tests cutanés Prick tests permettent de savoir s'il s'agit d'une allergie sévère et donc de contre-indiquer la réintroduction de la molécule [70].

Ces antibiotiques peuvent également provoquer une diarrhée suite à la destruction de la flore commensale. Cela entraîne une sélection de *C. difficile* responsable de diarrhée post-antibiotique voire de colite pseudomembraneuse dans les cas graves.

En cas de surdosage, en particulier chez l'insuffisant rénal, il peut survenir des troubles neurologiques à type de convulsions, ou d'encéphalopathie.

Les pénicillines provoquent également une toxicité hépatique, une néphropathie, et des cytopénies. De plus, la synthèse de la vitamine K peut être diminuée par interaction avec la flore intestinale, ce qui augmente le risque hémorragique des AVK.

CONTRE-INDICATION	Antécédent d'allergie	Confirmée par Prick test
	MNI	Rash cutané
	<u>Allopurinol</u>	Rash cutané
	<u>Méthotrexate</u>	Sécrétion tubulaire inhibée
	<u>Lopéramide</u>	Colite pseudomembraneuse
PRECAUTIONS	Hydratation	Cristallurie
	Insuffisant rénal	Adaptation de posologies
	AVK	Hémorragie

Tableau 4: Contre-indications et précautions d'emploi des Pénicillines

1.2.2. Céphalosporines

Classification, évolution du spectre

Les céphalosporines utilisées dans le traitement de l'angine sont :

- Céphalosporines de deuxième génération : C2G : Céfuroxime-axétil
- Céphalosporines de troisième génération : C3G : cefepodoxime, et céfotiam

Elles agissent sur la transpeptidation lors de la synthèse du peptidoglycane. Le spectre d'activité est plus large que pour les pénicillines puisqu'elles agissent plus largement sur les bactéries Gram négatif.

Relation structure-activité

Ce sont des acides 7 amino-céphalosporanique (7-ACA) ayant noyau céphème. En position 7 du noyau céphème, se trouve un radical R1, qui fait varier l'activité

antimicrobienne des molécules et leur résistance aux β lactamases. En position 3, un radical variable R2 est ajouté et détermine les propriétés pharmacocinétiques et les activités antimicrobiennes de la molécule. Le radical R3 que l'on retrouve en position 6, protège de l'hydrolyse [68].

Pharmacocinétique

Les céphalosporines possèdent une faible biodisponibilité et sont utilisées surtout par voie intraveineuse et rarement par voie orale. Leur métabolisme est majoritairement rénal et leur demi-vie est courte. Ainsi, les durées de traitement sont raccourcies et favorisent l'observance.

Résistances

Il existe des résistances naturelles de *Listéria*, des entérocoques, des *Clostridium*.

Aujourd'hui, les céphalosporines ne sont plus intéressantes dans les traitements probablistes des infections respiratoires car il existe de nombreuses résistances acquises des SARM, des entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE), de *H.influenzae*, ou de pneumocoque. Ces molécules sont donc réservées aux situations indispensables car elles ont un impact écologique sur la flore digestive, et sont reconnues comme un facteur favorisant l'émergence de résistance [16].

1.3. Macrolides

Classification et spectre

Le premier antibiotique de cette classe est la Pikromycine, découverte en 1942 par Garner. En 1952, l'Erythromycine est utilisée et devient la molécule de référence.

Ce sont des hétérocycles composés d'un grand noyau lactone, et de sucres aminés. Le nombre d'atomes sur le cycle lactone permet de catégoriser les macrolides en trois groupes : ceux à 14, 15 ou 16 atomes de carbone. Dans le traitement de l'angine, trois macrolides peuvent être prescrits:

- la Clarithromycine à 14 atomes.
- l'Azithromycine à 15 atomes
- la Josamycine à 16 atomes.

Le spectre d'activité est modérément large. Ils agissent sur les cocci Gram positif comme les streptocoques, sur les cocci Gram négatif (les gonocoques et les méningocoques), les intracellulaires (*Mycoplasma pneumoniae*, *Bordella pertussis*).

Mécanisme d'action

Les ribosomes bactériens sont les principaux acteurs de la synthèse protéique. Ils se situent dans le cytoplasme pour la production de protéines intracellulaires et ils sont fixés à la membrane cytoplasmique pour créer des protéines destinées à l'enveloppe. Ils ont une vitesse de sédimentation de 70 Svedberg. Ce sont les ribosomes 70S. Ils sont constitués de deux sous-unités ayant des vitesses de sédimentation différentes. La petite sous-unité, la sous-unité 30S contient l'ARN ribosomique 16S et 21 protéines. La grande sous-unité, la SU 50S comprend l'ARNr 23S, l'ARNr 5S ainsi que 32 protéines. La traduction se produit en trois étapes : l'initiation, l'élongation, et la terminaison. L'initiation commence dans la sous-unité 30S. En effet, l'extrémité 3' de l'ARN 16S est complémentaire de la séquence de Shine Dalgarno, le site de liaison au ribosome de l'ARN messager, en 5'. De plus l'ARN de transfert se lie au ribosome 30S grâce à l'intervention de facteurs d'initiation, notamment les IF1, IF2, et IF3. L'ARNt permet de transporter les acides aminés lors de la synthèse protéique. Lorsque les facteurs d'initiation se détachent, le complexe d'initiation 70S se forme avec la fixation de l'ARNt à la SU 50S du ribosome en son site P, le site peptidyle, le site donneur. Ainsi, avant l'initiation de la traduction les unités ribosomales sont détachées. Elles se lient via l'ARNt et l'ARNm pour former ce complexe d'initiation essentiel à la deuxième étape, l'élongation. Lors de cette étape le ribosome se déplace sur l'ARNm de son extrémité 5' à son extrémité 3' pour ajouter un acide aminé à l'extrémité C-terminal du polypeptide en formation. Tout d'abord, un aminoacide-ARNt se lie au site aminoacyl, le site accepteur du ribosome, le site A. Ensuite, une transpeptidation catalysée par l'activité enzymatique de l'ARN23S permet le passage du peptide du complexe peptidyl-ARNt sur le site P au site A. L'ARNr 23S a une structure tridimensionnelle en épingle à cheveux qui comprend six domaines actifs. Les protéines L22 et L4 permettent de lui conférer la

forme de tunnel peptidique pour la progression du peptide en formation. Le peptide transféré est ajouté au niveau de l'extrémité C-terminal de l'acide-aminé-ARNt sur le site accepteur. Puis la translocation termine un cycle d'élongation par trois phénomènes concomitants. La sortie de l'ARNt vide de la position P dans le site E, le site de sortie du ribosome, ainsi que le déplacement du peptidyl-ARNt du site A au site P et le mouvement du ribosome pour faire correspondre l'ARNm à un nouveau codon. Les macrolides, en se fixant à l'ARNr 23S de la SU 50S, inhibent l'élongation de la chaîne peptidique. En effet, ils inhibent le transfert du complexe peptidyl-ARNt du site P au site A. cela provoque la dissociation du peptidyl-ARNt et du ribosome. Les macrolides interviennent également pendant l'initiation de la synthèse protéique en inhibant l'assemblage des deux sous unités ribosomales. [71]

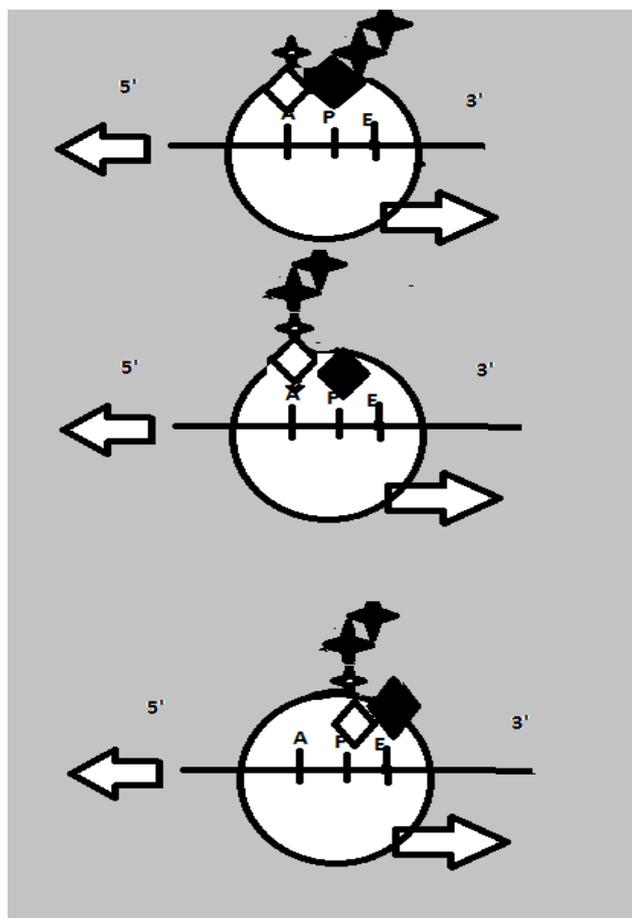


Figure 7: Schéma de la synthèse protéique, de l'élongation à la terminaison.

(Ligne horizontale : ARNm, sens de lecture de 5' en 3', A : site accepteur, P : site donneur, E : site de sortie, Rond : ribosome, losange : ARNt, étoile : peptides)

Pharmacocinétique

Ces antibiotiques ont une action bactériostatique temps-dépendant. Ils ont un effet post-antibiotique prolongé. Ce sont des molécules basiques. Elles possèdent un enrobage acido-résistant lorsqu'elles sont administrées par voie orale pour pouvoir résister à l'action des acides gastriques.

La disponibilité est élevée mais elle est potentialisée lorsque les macrolides sont pris en dehors des repas. La métabolisation est hépatique par le cytochrome 3A4, et l'élimination est biliaire. Leur demi-vie étant longue, ils sont administrés en prise unique sur une courte durée.

Résistance

Il existe une résistance naturelle des bactéries Gram négatif comme les entérobactéries, *P.aeruginosa*, *Mycoplasma hominis*. Les résistances acquises sont nombreuses avec une prévalence de résistance pour *H. influenzae* de 60%, ou pour le pneumocoque de 25%. En ce qui concerne les résistances acquises du *S. pyogenes* dans le cadre de l'angine, elles sont d'environ 10%.

Trois mécanismes sont à l'origine de cette résistance. Le *S.pyogenes* peut limiter l'accès des macrolides par un efflux actif ou diminuer l'affinité de la cible par mutation ou par modification enzymatique.

Le premier mécanisme concerne les *S.pyogenes* de phénotype M. L'accès des antibiotiques est diminué par un phénomène d'efflux actif médié par une pompe protéique fixée à la membrane cytoplasmique. Cette résistance ne concerne que les macrolides C14 ou C15 et ne touche pas la Josamycine, macrolide en C16.

Il existe également un phénomène permettant la diminution de l'affinité des macrolides au ribosome bactérien par la mutation des protéines L22 et L4 intervenant dans la synthèse protéique.

Les *S.pyogenes* de phénotype MLSb (Macrolides, lincosmides, Streptogramines B) échappent à l'action de l'antibiotique par diminution d'affinité du macrolide à la cible. La synthèse d'une méthylase entraîne une modification enzymatique de l'ARN23S, qui, une fois diméthylé, perd la structure de fixation aux macrolides et limite leur accès.

Les gènes responsables sont les gènes *erm* (A) ou *erm* (B) (erythromycin ribosomal méthyltransferase). La résistance conférée est croisée et concerne l'ensemble des macrolides et apparentés.

La synthèse de la méthylase peut être constitutive ou inductible. Lorsque l'ARNm codant pour la méthylase est synthétisé de façon active, les *S.pyogenes* sont de phénotype MLSbc (constitutif). Cela touche l'ensemble des macrolides et apparentés.

Lorsque l'ARNm synthétise une forme inactive de la méthylase, les *S.pyogenes* de phénotype MLSbi (inductible), notamment les C14 et les C15, ont besoin de la présence de macrolide pour synthétiser la méthylase. Ainsi, les macrolides se lient aux ribosomes, entraînant un arrêt de la traduction et un réarrangement de conformité de l'ARNm. Celui-ci démasque alors les séquences d'initiation de la méthylase qui est alors traduite par des ribosomes non liés aux macrolides [72].

En Espagne, en Italie, et aux Etats-Unis, l'acquisition du gène *Mef* (A) (macrolide efflux) codant pour la pompe d'efflux est le phénomène majeur responsable de la résistance des *S.pyogenes* aux macrolides. En France, le CNR-streptocoques indique que le phénomène de méthylase prend une part plus importante dans l'acquisition des résistances. L'Observatoire national de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) rapporte en 2003, une augmentation des résistances pour l'ensemble des affections causées par le *S.pyogenes* de 16% à 31%. Cependant les résultats sont rapportés aux cas d'angines par GUILLEMOT, en 2007, et cela représente pour l'année 2005-2006 un taux de résistance de 12%. D'autre part, en 2014, le CNR-streptocoques constatait une diminution de la résistance parmi les *S.pyogenes* responsables d'infections invasives (3,6%) [56] [73] [74] [75] [76].

Effets indésirables

Il existe des effets indésirables communs à cette famille d'antibiotiques. Il peut s'agir d'une allergie cutanée, de troubles digestifs (diarrhée post-antibiotique, colite pseudomembraneuse), d'une hépatotoxicité, et d'un allongement de l'espace QT (médicaments torsadogènes). [77]

Il existe des interactions médicamenteuses contre-indiquées comme la Colchicine, ou l'Ergotamine avec un risque de nécrose des extrémités.

De plus, leur activité inhibitrice du cytochrome P 450 3A4 entraîne d'autres interactions médicamenteuses. Ils empêchent donc le métabolisme de certains principes actifs et favorisent l'augmentation de leurs concentrations sériques. La Dronedanone et la Mizolastine ont leur concentration sanguine plus élevées avec la prise de Clarithromycine. Cela engendre un risque accru de torsade de pointe. L'association macrolides et statines à forte dose (en particulier l'Atorvastatine, et la Simvastatine) provoque une augmentation des Créatines Phosphokinases (CPK) et un risque important de rhabdomyolyse. La prise simultanée de Josamycine et d'Ivabradine augmente les doses sériques d'Ivabradine qui renforcent ses effets indésirables comme les céphalées ou les tachycardies.

L'association macrolides et médicaments de l'ergot de seigle dopaminergiques (Bromocriptine, Cabergoline, Lisuride, Pergolide) entraîne une augmentation de la dopamine et un risque de surdosage.

La Ciclosporine et le Digoxine voient leur concentration sérique augmenter avec la prise simultanée de macrolides ce qui impose un contrôle des fonctions rénales.

La prise de macrolides et de certaines benzodiazépines comme le Midazolam, expose à un risque de sédation plus élevé.

Il convient de prendre également en compte l'interaction avec les médicaments anti-vitamine K (AVK). La modification de la flore par les macrolides expose à un risque hémorragique plus élevé ce qui impose la réalisation d'un International Normalised ratio (INR) pour une éventuelle adaptation des doses d'AVK.

CONTRE-INDICATION	Allergie aux macrolides	Rash cutanée, œdème
	Ergotamine	Ergotisme
	Colchicine	Ergotisme
	<u>Cisapride</u>	TP
	<u>Lopéramide</u>	CPM
INTERACTIONS	<u>Alcaloïde, ergot de seigle</u>	Ergotisme
MEDICAMENTEUSES	<u>Statines</u>	rhabdomyolyse
	<u>Tacrolimus</u>	rein
	<u>Ciclosporine</u>	rein
	<u>Digoxine</u>	rein
	<u>Benzodiazépines</u>	Sédation augmentée
	<u>Anti H1 non sédatifs</u>	TP
	<u>AVK</u>	hémorragie

Tableau 5: Contre-indications et interactions médicamenteuses des Macrolides

(CPM : colite pseudo-membraneuse, TP : torsade de pointe, AVK : médicaments anti-vitamine K, Anti H1 : médicaments anti histamine 1)

2. Recommandations

2.1. Traitements des complications

2.1.1. La diphtérie

Le traitement curatif de la diphtérie, maladie à déclaration obligatoire, consiste à prendre en compte le caractère d'urgence thérapeutique puisque le pronostic vital est engagé. Il est donc débuté dès le premier doute de diphtérie, après avoir réalisé le prélèvement pharyngé. Il s'agit d'une sérothérapie avec l'administration d'un sérum antidiphtérique par voie SC ou IM, associée à la vaccination systématique par l'anatoxine diphtérique. Une antibiothérapie est également initiée pour faire disparaître les fausses membranes. Si l'extension a déjà eu lieu, une intubation et une trachéotomie ainsi qu'une ventilation mécanique sont pratiquées.

Les mesures associées comme le repos au lit, un isolement et une éviction de la collectivité (jusqu'à la négatation de deux prélèvements à 24h d'intervalle au moins) sont également mises en place.

La prophylaxie collective est assurée au moyen de la vaccination par l'anatoxine diphtérique (toxine rendue inactive) selon le schéma suivant :

- Primo vaccination : 1 dose à 2, 3 et 4 mois et un rappel à 16 ou 18 mois.
- Rappels vaccinaux: à 6 ans, puis à 11 ou 13 ans, à 16 ou 18 ans et ensuite tous les 10 ans.
- Rappel supplémentaire pour tous les voyageurs se rendant en zone d'endémie.

2.1.2. La scarlatine

Le traitement de la scarlatine comprend une antibiothérapie identique aux traitements de l'angine à SGA ainsi qu'une surveillance des fonctions cardiaques, articulaires, et rénales. De plus, les patients sont isolés pendant 48 heures car ils restent contagieux pendant les premières 24 heures de l'antibiothérapie.

2.1.3. Le choc toxique streptococcique

Le traitement du choc toxique streptococcique est tout d'abord symptomatique avec un remplissage vasculaire, une épuration extra-rénale, et l'administration de catécholamines. Une antibiothérapie à bases de pénicillines G ou A, de clindamycine (antitoxinique), ainsi qu'une éventuelle corticothérapie y sont ensuite associées. Des immunoglobulines à forte dose peuvent également être administrées par voie IV.

2.1.4. La glomérulonéphrite aiguë

Le traitement de la GNA consiste en un traitement symptomatique comprenant le repos au lit, un régime désodé strict, l'administration de diurétiques de l'anse par voie IV dans les cas sévères et une dialyse dans de rares cas. Le traitement antibiotique antistreptococcique est également initié s'il ne l'a pas été précédemment.

2.1.5. Le rhumatisme articulaire aigu

Le traitement curatif du RAA comprend le repos au lit, un traitement anti-inflammatoire à base de corticoïdes ou d'acide salicylique et une antibiothérapie par pénicilline V (per os, pendant 10 jours) ou de pénicilline G (IM, dose unique).

La prophylaxie primaire, pour éviter la survenue du RAA est une antibiothérapie appropriée des angines à SGA. La prévention secondaire est mise en place dans le but d'éviter les rechutes. Le schéma est soit mensuel par l'administration de La Benzyl-pénicilline par voie IM, soit quotidien avec la prise de pénicilline V par voie orale. La durée du traitement varie en fonction de la sévérité du RAA, de l'âge du patient, et de ses conditions sociales. Ce traitement dure minimum deux ans. Il peut être poursuivi jusqu'à l'âge de 18 ans, voire jusqu'à 25 ans lorsqu'il existe une cardite rhumatismale [60].

2.2. Traitement des angines érythémateuses et érythémato-pultacées.

2.2.1. Stratégie thérapeutique

Chez l'enfant de moins de 3 ans présentant une angine érythémateuse ou érythémateuse-pultacée, l'antibiothérapie n'est pas recommandée.

Lorsque l'enfant a plus de 3 ans, un TDR est pratiqué systématiquement. Il permet de signaler les angines à SGA, les seules qui nécessitent un traitement antibiotique. S'il est négatif, le patient n'est pas infecté par le SGA et une antibiothérapie n'est pas souhaitée.

Chez l'adulte présentant une angine de ce type, il est recommandé d'orienter le diagnostic à l'aide du score clinique de Mac Isaac. Lorsqu'il est inférieur à 2, la probabilité que l'angine provienne d'une infection à SGA est inférieure à 5%. L'antibiothérapie est alors à proscrire. Lorsque le score est supérieur ou égal à 2, il est recommandé de pratiquer un TDR en vue de documenter le diagnostic. Lorsque le test est négatif, l'antibiothérapie n'est pas recommandée, alors qu'elle est préconisée en cas de test positif.

Ainsi une antibiothérapie pour traiter une angine érythémateuse ou érythémato-pultacée n'est recommandée que chez l'enfant de plus de trois ans ayant un TDR positif, et chez l'adulte présentant un Score de Mac Isaac supérieur ou égal à 2 et un TDR positif [37] [38].

2.2.2. Modalité de l'antibiothérapie.

2.2.2.1. Objectif

Le traitement par antibiotique des angines à SGA est recommandé pour plusieurs raisons. Tout d'abord il permet d'accélérer la disparition des symptômes. Ils sont réduits de 24h lorsque le traitement est administré précocement. Il est également préconisé car il diminue la dissémination de SGA à l'entourage. L'éradication du portage pharyngé se fait en 24H après le début du traitement. En l'absence d'antibiothérapie, il peut durer jusqu'à 4 mois. Le troisième objectif est de prévenir les complications. Le traitement

n'empêche pas l'apparition de complications locorégionales suppurées. En effet, elles peuvent être présentes dès les premiers symptômes. Il contribue cependant à une diminution de leur incidence. D'autre part, certaines complications post-streptococciques non suppurées comme la RAA ont une incidence largement diminuée à la suite d'une antibiothérapie bien conduite [16].

2.2.2.2. Première intention

La première intention est l'amoxicilline pendant 6 jours. Pour l'enfant de plus de 30 mois, la posologie est de 50 mg/kg/j en deux prises. Pour l'adulte elle est de 2 g/J en deux prises. Comparé aux autres pénicillines, cet antibiotique permet une meilleure observance grâce à un traitement court. De plus, il est préconisé en première intention, car c'est celui qui présente le moins de risque d'émergence de résistance bactérienne. Les reconstitutions utilisées pour l'enfant se conservent 7 jours à température ambiante. De plus l'absorption digestive est favorisée par le bol alimentaire. Ainsi l'administration est préférable au cours du repas. La contre-indication principale est l'allergie aux pénicillines.

2.2.2.3. Deuxième intention

Lorsqu'il existe une allergie à la pénicilline sans allergie aux céphalosporines, les allergies croisées sont rares (inférieures à 10 %). On administre alors en deuxième intention des céphalosporines de deuxième ou de troisième génération. Ce sont des antibiotiques de plus large spectre. Il existe alors un risque plus élevé de colites pseudomembraneuses.

- Céfuroxime-axétil pendant 4 jours, chez l'adulte uniquement, à une posologie de 500 mg/j en deux prises. La prise est préférable 15 à 30 minutes après un repas.

- Céfotiam pendant 5 jours chez l'adulte uniquement à une posologie de 400 mg en deux prises. Il est préférable de le prendre avant les repas.

- Cefpodoxime pendant 5 jours chez l'enfant à une posologie de 8 mg/kg/j et chez l'adulte, à une posologie de 200 mg/j en deux prises. La prise se fait au cours du repas. La dose maximale chez l'enfant est de 25 doses–kg par prise car cela correspond à la

dose de l'adulte. La reconstitution peut être conservée 10 jours au réfrigérateur (entre 4°C et 8°C).

2.2.2.4. Troisième intension

Lorsque l'allergie est plus large et touche l'ensemble des β -lactamines, c'est à dire les pénicillines et les céphalosporines, on préconise en troisième intention l'utilisation des macrolides. Dans ce cas, un prélèvement pharyngé est pratiqué avant l'instauration de l'antibiothérapie pour effectuer un antibiogramme et connaître la sensibilité de la souche SGA vis-à-vis des antibiotiques.

- Azithromycine pendant 3 jours à raison de 20 mg/kg/j en une prise chez l'enfant et de 500 mg/j en une prise chez l'adulte.
- Clarithromycine pendant 5 jours, à raison de 15 mg/kg/j en deux prises chez l'enfant et de 500 mg/j en une ou deux prises chez l'adulte.
- Josamycine pendant 5 jours à raison de 50 mg/kg/j en deux prises chez l'enfant et de 2 g/j en deux prises chez l'adulte.

Pour toutes les formes enfants, la dose maximale à ne pas dépasser est de 25 doses-kg. La reconstitution se conserve à température ambiante. De plus, le repas n'a pas d'influence sur l'absorption médicamenteuse.

ANTIBIOTIQUE	CONSERVATION	REPAS
AMOXICILLINE	7 jours, T° ambiante	repas
CEFUROXIME		30 min après le repas
CEFOTIAM		Avant le repas
CEFPODOXIME	10 jours, T° entre 4-8 °C	Pendant le repas
AZITHROMYCINE	5 jours à T° ambiante	
CLARITHROMYCINE	14 jours à T° ambiante	
JOSAMYCINE	7 jours, à T° ambiante	

Tableau 6: Conseils de prise et de conservation des formes pédiatriques des antibiotiques

2.2.3. Traitement symptomatique

2.2.3.1. Antipyrétiques et antalgiques

Mesures non médicamenteuses.

L'objectif de la prise en charge de la fièvre est de diminuer l'inconfort notamment chez l'enfant. Les premières mesures à mettre en place pour faire diminuer une fièvre persistante supérieure à 38,5°C sont d'aérer la pièce, d'humidifier l'air, d'éviter de couvrir le patient, et de maintenir une hydratation correcte par la prise régulière de boissons.

Le traitement antalgique qui vise à améliorer le confort du patient comprend des mesures non médicamenteuses. En effet, la prise d'aliments froids et liquides permet de calmer la douleur. De plus, les bonbons ou les boissons stimulent la production de salive. Celle-ci apaise la douleur en lubrifiant les muqueuses. De plus cela permet de maintenir l'hydratation. La salive stimule les défenses immunitaires et évince les microorganismes.

Paracétamol, AINS, aspirine.

Il est recommandé de ne prescrire qu'un seul médicament antipyrétique en première intention. Après 24h de traitement bien conduit, s'il n'est pas toléré, le patient peut le substituer par un autre médicament ou ajouter en alternance un autre antipyrétique. Dans ce cas-là il faut bien vérifier que le même médicament n'a pas déjà été pris et s'assurer de ne pas associer deux AINS ou un AINS avec un salicylé.

Le paracétamol est contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité au paracétamol et d'insuffisance hépatique. La principale précaution d'emploi est de maîtriser la posologie pour éviter les surdosages. En effet, les doses supérieures à 125 mg/kg entraînent une hépatotoxicité grave nécessitant une hospitalisation et la prise de l'antidote N-acétylcystéine en fonction du résultat du diagramme de Prescott. Un enfant peut prendre le médicament à la posologie de 60 mg/kg/j en 4 ou 6 prises sans aller au-delà de 80 mg/kg/jour. Pour un adulte de plus de 50 kg, la posologie est de 4g/j soit 1 g toute les 6 heures.

L'ibuprofène est efficace chez l'enfant à la dose de 20 à 30 mg/kg/jour sans dépasser 30 mg/kg/jour, et chez l'adulte à la dose de 1200 mg/j. Il existe cependant de nombreuses contre-indications. Il ne peut être pris en cas de grossesse (surtout le deux derniers trimestres), d'hypersensibilité à l'ibuprofène, en cas d'antécédent d'éruption cutanée, d'asthme, ou de choc anaphylactique déclenchés par la prise d'AINS, en cas d'insuffisance rénale sévère, d'ulcère gastroduodéal non traité, d'insuffisance hépatique sévère, d'insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, et de lupus érythémateux disséminé. Les AINS sont donc à éviter en cas de Varicelle (complication infectieuse cutanée et des tissus mous), ou lorsque le patient a déjà une maladie rénale ou lorsqu'il existe un risque d'hypovolémie (cela provoque une insuffisance rénale fonctionnelle).

L'aspirine est efficace chez l'adulte à raison de 3 g/j. Chez l'enfant, la posologie est de 60 mg/kg/j en 4 ou 6 prises. Ce médicament présente les mêmes contre-indications que les AINS. La salicylés sont également contre-indiqués lors d'une maladie ou d'un risque de maladie hémorragique, et lors de la prise concomitante de méthotrexate. La prise d'aspirine est donc à éviter en cas de viroses (varicelle, grippe), ou de maladie rénale préexistante ou encore de risque d'hypovolémie [78].

2.2.3.2. Traitement de la toux

Une toux lors d'une angine virale peut être traitée de façon symptomatique par des antitussifs ou par des expectorants. Il faut savoir que l'association des deux catégories de médicament n'est pas recommandée.

Lors d'une toux productive, le patient peut utiliser des mucolytiques afin de fluidifier les sécrétions bronchiques et de les expectorer lors de la toux. Dans cette classe on retrouve l'Acétylcystéine, l'Ambroxol, la Bromhexine, la Carbocistéine, la Diacétylcystéine, et la Gualifénésine. Ces spécialités sont responsables de troubles digestifs comme des gastralgies, des nausées, des vomissements, ou une diarrhée. Elles provoquent rarement des céphalées, une somnolence, des vertiges, et des réactions allergiques.

Lors d'une toux sèche ou une toux d'irritation de courte durée (inférieure à trois semaines), il est recommandé d'utiliser :

- les antitussifs opiacés d'action centrale. Les principes actifs sont la Codéine, l'Éthylmorphine, la Pholcodine, le Dextrométhorphan, et la Noscapine. Ils sont sous forme de comprimés ou de sirops. Ils peuvent provoquer des effets indésirables comme des réactions cutanées, une constipation, des nausées, des vomissements, des vertiges, une somnolence, et une dépression respiratoire (le Dextrométhorphan, et la Noscapine n'ont pas cet effet secondaire). Ils sont contre-indiqués pendant la grossesse, chez enfant de moins de 12 ans, chez les personnes âgées, et en cas de toux productive et de Broncho Pneumopathie Chronique obstructive (BPCO).

- un antitussif périphérique comme l'Hélicidine

- les antitussifs antihistaminiques H1 et anticholinergiques. Ce sont l'Oxoméazine, la Prométhazine, l'Alimémazine. Ils provoquent une sédation, une somnolence, et d'autres effets anticholinergiques comme une ataxie, une sécheresse des muqueuses, une constipation, une rétention urinaire, une diminution de l'accommodation, une mydriase, ou bien une tachycardie.

Une alerte sanitaire publiée par l'ANSM en 2016 met en garde les professionnels de santé du mésusage des spécialités contenant de la codéine et de la prométhazine. En effet, les services d'addictovigilance ont relevé que l'association des deux principes actifs avec un soda permettait d'obtenir une boisson appelée « purple drank » dans un but récréatif chez les adolescents et les jeunes adultes. Il est donc recommandé d'être très vigilant lors de la dispensation des médicaments contenant ces principes actifs.

2.2.3.3. Traitement locaux

Anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux sont la Tétracaïne, la Lidocaïne, ou la Xylocaïne. Leur durée d'action est de 3 heures. Il est recommandé de les utiliser sur une durée courte n'excédant pas cinq jours de traitement. De plus, ils sont à prendre à distance des repas pour permettre l'imprégnation de la muqueuse et éviter les fausses routes. Les collutoires sont contre-indiqués avant l'âge de 30 mois car ils pourraient provoquer un laryngospasme. Les pastilles ne peuvent être utilisées avant l'âge de 6 ans. Pour éviter

la perturbation de la flore buccale, la dose maximale recommandée est d'une prise quotidienne chez l'enfant et de dix par jour chez l'adulte.

Antiseptiques locaux

Les antiseptiques locaux sont l'Amylmétacrésol, l'Acide Dichlorobenzylrique, la Chlorhexidine, l'Hexetidine, le Biclothymol, le Cétylpyridinium, le Lysosyme.

Les effets indésirables sont des troubles digestifs (diarrhées), des mycoses buccales, et des fausses route; ils sont donc contre indiqués chez les enfants de moins de 6 ans et sont à utiliser avec prudence chez les enfants de moins de 12 ans.

2.2.3.4. Homéopathie

Pour soulager les maux de gorge, on peut conseiller une spécialité prête à l'emploi comme Homéogène 9® à partir de 2 ans à raison de 4 fois par jour ou Angipax®, à partir de 3 ans à raison de 2 comprimés 4 fois par jour. Lors d'affection virales, il est intéressant d'utiliser des modificateurs de terrain tel que le cuivre, ou les sels de bismuth sous forme d'oligoéléments. Le traitement d'attaque homéopathique comporte une dose d'*aconitum napellus* 9CH si le patient a été exposé à un froid sec, ou une dose de *Dulcamara* 9CH si le froid est humide. Puis un traitement spécifique permet de soulager la douleur de l'angine.

Il s'agit de l'association de trois spécialités à raison de 5 granules de chaque toute les heures :

-*Belladonna spe* 9CH soulage la sensation de sécheresse des muqueuses

-*Mercurius solubilis* 9CH calme la douleur brûlante, piquante irradiant à la déglutition

-*Phytolacca* 9CH atténue la sensation de corps étranger.

De plus *Hepar sulfuris calcareum* 9CH à raison de 5 granules 4 fois par jour soulage les douleurs localisées. *Apis mellifica* 15CH, 5 granules 4 fois par jour, atténue les sensations de constriction. [79]

Dans la première partie nous avons vu que le TROD faisait partie des recommandations de diagnostic dans le but d'enrichir le diagnostic biologique mais aussi d'aboutir à un traitement du patient cohérent.

Dans la deuxième partie l'étude des recommandations des traitements et de l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques montre bien le rôle que le TROD peut jouer dans une stratégie thérapeutique.

Ces éléments nous conduisent maintenant à approfondir les conditions de son arrivée et son impact dans le milieu officinal.

Troisième partie :

**LE TROD ANGINE : LE TEST RAPIDE
D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DE
L'ANGINE**

Chapitre 1 : La lutte contre l'antibio-résistance

1. L'antibiorésistance

L'antibiorésistance est la capacité de la bactérie à se développer malgré la présence d'un antibiotique. Il existe des résistances naturelles et des résistances acquises. Les résistances naturelles sont innées. Elles sont propres à chaque espèce bactérienne. Cela fait partie de leurs caractéristiques intrinsèques. La connaissance des résistances naturelles permet de définir le spectre de l'antibiotique. On peut citer la résistance naturelle des entérobactéries vis-à-vis des macrolides. En effet ces antibiotiques n'ont pas d'effet sur ce type de bacilles Gram négatif car ils possèdent une membrane externe qui leur assure une imperméabilité et un efflux physiologique.

La résistance acquise est définie comme la capacité de la bactérie à résister à un antibiotique alors qu'elle y était précédemment sensible. Les échecs de traitement orientent vers la résistance clinique qui est documentée par une recherche in vitro des phénotypes de résistance à l'aide de l'antibiogramme et des CMI. Puis, un séquençage des gènes par amplification PCR permet d'obtenir les gènes codant pour la résistance bactérienne. Ces gènes de résistance sont transmis entre bactéries soit de façon chromosomique dans 10% des cas, soit de façon plasmidique dans la grande majorité des cas. Les mutations chromosomiques sont des modifications stables, irréversibles qui sont transmises héréditairement, verticalement. Ce sont des transformations spontanées sur lesquelles les antibiotiques n'ont pas d'incidence. Les mutations plasmidiques sont des transformations transversales. Le transport de matériel génétique se fait par conjugaison ou transduction d'un plasmide. Ces mutations répliquables sont fréquentes et elles sont liées aux antibiotiques. Ces transformations peuvent se transmettre entre différentes espèces bactériennes. Cela favorise l'apparition de bactéries multi-résistantes qui ont acquis des résistances à trois familles d'antibiotiques différents.

Ce phénomène de résistance acquise a existé dès le début de la commercialisation des pénicillines. C'est un phénomène qui fait partie de l'évolution bactérienne. Il faut savoir tout de même que l'antibiotique, en détruisant les bactéries sensibles agit comme

un sélecteur, un agent de sélection des bactéries résistantes. Les antibiotiques sont donc reconnus comme des accélérateurs du phénomène, des amplificateurs. Il est donc important, dans cette « aire post-antibiotique », de se préoccuper de l'évolution de ses résistances et de maîtriser la consommation d'antibiotiques.

2. Les plans de lutte contre l'antibiorésistance.

L'innovation thérapeutique est aujourd'hui considérée comme trop modeste. En effet, le renouvellement du marché n'est pas assuré et on note une diminution de 15% du nombre de molécules antibiotiques de 1999 et 2009. L'étude de la consommation des antibiotiques permet de révéler la faible part des molécules innovantes sur le marché. En effet, les antibiotiques génériques représentent 69,6% de la consommation d'antibiotiques en ville alors que la part des antibiotiques princeps non généricables est de 9%. Cette diminution d'innovation est particulièrement préoccupante pour les antibiotiques puisqu'il existe une émergence des résistances. Cela a généré une prise de conscience des pouvoirs publics [80].

Trois plans de lutte nationaux contre l'antibiorésistance ont été mis en place en vue de préserver l'efficacité des antibiotiques (Le plan 2001-2005, 2007-2010, et 2011-2016). Ces plans d'actions et de réflexion mettent en place de nouveaux outils dans le but de renforcer la surveillance des antibiotiques, d'améliorer l'information, et de favoriser le bon usage des antibiotiques.

2.1. Renforcer la surveillance

La surveillance épidémiologique initialement assurée par l'observatoire national d'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) est renforcée par la création au sein de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), de deux nouveaux outils. Le premier, le Réseau d'Alerte et d'Investigation des Surveillances Nosocomiales (RAISIN) qui harmonise les protocoles de lutte. Le second, le Centre National de Référence (CNR) spécifique à chaque famille bactérienne collecte et analyse les données. De plus, il existe aujourd'hui un réseau européen rassemblant les données épidémiologiques, l'European Center for Disease Prevention and Control (EARSS).

Le milieu hospitalier est de plus désigné comme un milieu à risque. Ainsi, chaque établissement de santé doit mettre en place une Commission du MEDicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) dans le but d'établir un contrat de bon usage et de mettre en œuvre des plans de gestions des risques associés aux soins dans l'établissement. De plus, le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) travaille en collaboration avec les Equipes Opérationnelles en Infectiologie (EOI). Ceci permet d'améliorer la coopération interprofessionnelle, de favoriser l'expertise, le conseil, la formation, et d'intervenir efficacement.

Chaque plan a un objectif de diminution de la consommation d'antibiotiques. Pour le premier plan antibiotique l'objectif de réduction était d'une réduction 10% sur trois ans. L'objectif du plan actuel est de diminuer la consommation d'antibiotique de 25% en 2025. Les résultats de 2005 montrent une diminution de 23,4%. Puis, il a été observé une ré-augmentation de la consommation de 3%, en particulier en milieu hospitalier. La consommation nationale est supérieure à la consommation moyenne européenne. La France se classe donc en 2012, au 4^{ème} rang des pays européens en termes de consommations d'antibiotiques. Cela se voit notamment dans le cas particulier de l'angine où 60% des angines diagnostiquées sont traitées par antibiotiques alors que le *S.pyogenes* n'est responsable que de 30% des angines. De plus, la consommation d'antibiotique augmente pour les amoxicillines-acide clavulanique et les céphalosporines de troisième génération. Ceci est préoccupant car ce sont les antibiotiques susceptibles de sélectionner les bactéries multi-résistantes comme les entérobactéries productrices de BétaLactamase à Spectre Etendu (BLSE) [81] [82].

2.2. Améliorer l'information

La campagne publicitaire de 2002 « les antibiotiques, c'est pas automatique » est un bon exemple de diffusion d'information et de sensibilisation des patients au phénomène de résistance bactérienne.

De plus, l'amélioration de l'information comprend l'intégration des informations sur l'antibiorésistance dans la formation initiale et dans la formation continue des professionnels de santé.

Afin d'éviter l'impasse thérapeutique et de permettre un choix optimisé, l'ANSM publie en 2015, la liste des antibiotiques critiques. Elle comprend deux catégories d'antibiotiques, les antibiotiques particulièrement générateurs de résistance et les antibiotiques de derniers recours. Cette liste ne mentionne pas les macrolides alors qu'ils sont considérés comme des antibiotiques d'importance critique par l'OMS et l'Advisory Group in Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). En France, leur consommation reste restreinte et leur profil de sensibilité est favorable. Il faut toutefois noter qu'il existe des résistances importantes de *S.pneumoniae* et de *S.pyogenes*. De plus, l'azithromycine, par sa demi-vie longue est un important élément de sélection bactérienne. Ceci encourage donc la vigilance épidémiologique et le suivi des consommations.

2.3. Favoriser le bon usage des antibiotiques

Ces plans d'alerte permettent de favoriser le bon usage des antibiotiques. Un axe majeur de ces plans est de renforcer l'efficacité de la prise en charge des patients. Pour cela il est préconisé d'améliorer les pratiques médicales. Les professionnels de santé doivent alors mettre en place des évaluations de pratiques professionnelles (EPP). Il est également recommandé qu'ils aient à leur disposition des outils d'aide à la prescription. Sur les 21 actions du plan 2011-2016, une action est dédiée aux tests d'orientation diagnostique (TOD). Pour que ces outils puissent être développés et généralisés, leur accessibilité logistique et leur praticabilité doivent être améliorées. Il est également essentiel d'évaluer leur impact sur la baisse des prescriptions d'antibiotiques. Les bandelettes urinaires et les TOD angine sont des aides aux prescripteurs mais ils permettent également d'éviter les prescriptions inutiles d'antibiotiques et l'apparition des résistances bactériennes.

Chapitre 2 : Le déploiement du TROD angine

1. Le cadre juridique

1.1. Lois nationales

Le test d'orientation diagnostique de l'angine est défini comme un dispositif médical. La cinquième partie du code de la santé publique consacrée aux produits de santé est divisée en plusieurs livres dont le deuxième permet d'encadrer les dispositifs médicaux. Ce sont « des instruments, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens ». [ART L5111.1 CSP]

Ainsi, la définition appuie sur leur finalité médicale et sur le fait que ces dispositifs sont différents des médicaments. Ils le sont par leur composition puisque ce ne sont pas des substances ou composition mais des instruments, appareil, équipement, matière, et produits. De plus, leur action est bien différente de celle des médicaments définie par le code de la santé publique comme pharmacologique, immunologique ou métabolique. Le point commun de ces deux définitions est la part importante accordée aux propriétés présentées ou et aux destinations mentionnées qui vont permettre de catégoriser ces produits et de les encadrer juridiquement [35] [83] [84].

Les DMDIV (dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) sont définis dans le code de la santé publique comme des « produits, réactifs, matériaux, et systèmes, leurs composants et accessoires, ainsi que les récipients pour échantillons

-destinés à être utilisés in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une information sur un état physiologique ou pathologique, pour contrôler des mesures thérapeutiques,

-pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité. » [ART L 5221.1 CSP].

1.2. Encadrement communautaire

Le droit communautaire concernant les dispositifs médicaux est assez récent. Les trois directives européennes dites de nouvelle approche les encadrent. La directive du 20 Juin 1990 élabore le premier rapprochement des législations des états membres à propos des dispositifs médicaux implantables puis la directive du 14 Juin 1993 élargit l'encadrement à tous les dispositifs médicaux. La directive du 27 octobre 1998 s'articule autour des DMDIV. D'autres directives harmonisent leur cadre juridique comme la directive du 05 septembre 2007. Elle rappelle la frontière avec les autres produits de santé comme les médicaments, les produits cosmétiques, les produits du sang, les cellules d'origine humaine ou animale. Les guides Meddev, même s'ils n'ont pas de valeur juridique, sont des guides rédigés par le Media Devices Expert Group de la commission européenne et permettent d'appliquer de façon uniforme les directives européennes.

Ces directives « medical devices » sont des directives de nouvelles approches qui permettent d'harmoniser les textes nationaux des différents états membres. Ces directives ne comportent plus de spécifications techniques précises mais des exigences essentielles communes à tous les états. Ces exigences essentielles bâtissent les fondements pour garantir la sécurité du consommateur et des utilisateurs européens. L'intervention du législateur n'est alors plus nécessaire et l'adaptation aux innovations techniques se fait plus aisément. Cela conduit à favoriser et à assurer la libre circulation des produits au sein du marché intérieur de l'Union européenne.

1.3. Classification

La directive européenne de 1998 classe les DMDIV en deux listes A et B. La liste A contient les DMDIV possédant un risque individuel ou un risque de santé publique alors que la liste B regroupe les DMDIV ne comportant pas ces risques (comme le TROD

angine). Cependant, une révision de cette classification est en cours. Elle se rapprocherait de la classification générale des DM et prendrait en compte les risques. Ainsi la classe A comprendrait les DMDIV de risque faible, la classe B ceux ayant un risque modéré comme les autotests, la classe C, ceux de risque élevé avec un risque individuel et ceux de la classe D, ont un risque très sérieux, un risque de santé publique. Il est essentiel de qualifier le produit pour connaître les stratégies d'évaluations et le marquage CE approprié. La directive 2007 insiste sur l'évolution du marquage CE, l'importance des données cliniques notamment leur bénéfice clinique, leur place dans la thérapeutique et leur rapport bénéfice/risque.

1.4. Marquage CE des DMDIV

L'apposition du marquage CE est la preuve de conformité aux exigences essentielles. Le marquage CE dépend de la classification des DM et du risque associé. Pour les DMDIV, il nécessite l'intervention de trois acteurs : le fabricant ou son mandataire, l'organisme notifié, et les autorités de santé nationales (ANSM en France).

Le fabricant, ou son mandataire sont responsables de la mise sur le marché du DMDIV. Ils s'engagent sur les performances des dispositifs mais également sur le développement des procédures de conception, de suivi, et d'analyse des risques.

L'organisme notifié est un organisme indépendant, désigné par les autorités de santé, et responsable de l'évaluation de la conformité aux normes en vue du marquage CE. Il vérifie l'adéquation entre les produits fabriqués et un exemplaire type lors d'un examen CE. Il délivre ce certificat pour 5 ans.

L'ANSM enregistre la certification CE et assure les inspections des fabricants responsables.

1.5. Prise en charge

Un dossier de remboursement peut être constitué. Il est étudié par la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé, et le Comité

Economique des Produits de Santé, qui font figurer ou non le dispositif sur la Liste des Produits ou Prestations Remboursables.

Actuellement les DMDIV sont utilisés en grand nombre dans les laboratoires d'analyse, dans les services hospitaliers d'urgence, dans les cabinets de médecine générale et dans les officines pour une orientation diagnostique, pour une surveillance biologique, ou pour un suivi des traitements.

2. La mise en place du TROD angine

En 1996 et en 1998, la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française) et l'AFSSAPS proposaient l'utilisation d'un test rapide de diagnostic dans le cadre du diagnostic de l'angine pour éviter l'emploi inutile d'antibiotique et limiter le développement des résistances bactériennes.

Une des mesures phare du plan antibiotique 2001-2005 a conduit à la modification de l'article L6211-8 du code de la santé publique en 2002. L'emploi du TDR angine est alors possible par les médecins généralistes alors qu'il n'était utilisable que par les médecins biologistes. En 2002, les caisses d'assurance maladie et les médecins généralistes concluent un accord de bon usage des soins (AcBUS). Les médecins peuvent ainsi obtenir gratuitement les tests en échange de leur intégration dans les pratiques professionnelles. La SPILF et la HAS publient en 2011 et en 2016 des recommandations pour le traitement de l'angine intégrant le TDR dans le diagnostic et dans la stratégie thérapeutique. En effet la stratégie thérapeutique n'est plus probabiliste avec une antibiothérapie systématique pour éviter la survenue des complications mais il s'agit d'une démarche étiologique dont les enjeux sont d'éviter l'épuisement de l'efficacité des antibiotiques par l'augmentation des antibiorésistances (traitements inappropriés), de limiter la survenue des complications (traitement approprié), et de diminuer les coûts induits.

La Caisse Nationale d'Assurance maladie qui fournit le STREPTATEST a constaté en 2010 un taux de commande abaissé. 55% des médecins généralistes commandaient le test en 2008, alors qu'en 2010, il n'était plus que 28% à remplir le protocole d'obtention. Certains médecins soulignent la difficulté d'utilisation causée par l'existence d'un réflexe

nauséeux lors de la réalisation du prélèvement et une non coopération fréquente des enfants. De plus ils précisent que le test est chronophage. Une des raisons de non utilisation est également l'inutilité du test par rapport à la clinique.

L'arrêté du 11 juin 2013 détermine les tests ne constituant pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation. Ainsi, le pharmacien d'officine peut réaliser le TROD angine dans un but d'orientation diagnostique, dans une espace de confidentialité et en mettant en place des protocoles d'assurance qualité. Cet arrêté a cependant été invalidé par le conseil d'état en 2015 pour vice de procédure. La nouvelle loi santé du 14 avril 2015 rappelle pourtant l'intérêt des TROD en infectiologie. L'URPS des pharmaciens d'Ile de France s'est fortement engagé dans la diffusion du TROD par des études et des formations en direction des pharmaciens d'officine. L'arrêté du 5 août 2016 reprend le terme de l'arrêté précédent et autorise à nouveau les pharmaciens à pratiquer les trois tests biologiques de test de glycémie, TROD grippe, et TROD angine. L'URPS pharmaciens ile de France continue aujourd'hui les formations dans le but de pratiquer le TROD angine et de l'utiliser comme un outil permettant de consolider le conseil officinal, et d'optimiser l'orientation vers d'autres professionnels de santé. Ce test permet d'améliorer l'image du pharmacien et de le placer au centre des actions de santé pour qu'il exerce des missions de dépistage, de bilan de médication, de suivi médical, et d'éducation thérapeutique [85].

Chapitre 3 : Le TROD en officine

1. Le protocole



Figure 8: Composition d'un kit STREPTATEST [86]

1 : boîte. 2 : solutions d'extraction (A : nitrate de sodium, B : acide acétique),
 3 : Contrôle positif et négatif, 4 : 25 tests bandelettes en sachet aluminium individuel, 5 : notice détaillée. 6 : 25 abaisses langue. 7 : 25 écouvillons stériles marqués CE. 8 : un portoir. 9 : 25 tubes d'extraction souple. 10 : fiche technique de sécurité.

1.1. Les prérequis

1.1.1. Formation

La formation est obligatoire pour pouvoir réaliser le test. Elle est assurée, en Ile de France, par l'URPS des pharmaciens. Il s'agit d'une formation Développement Personnel Continue. Une première conférence indique la théorie en rappelant la physiopathologie de l'angine, les complications, et les traitements. L'enseignement pratique explique ensuite la méthode de réalisation du test. Il comprend des ateliers qui permettent de s'exercer. Une dernière conférence est dédiée à la communication pour valoriser le service et assurer une compréhension du patient. La formation se termine par des simulations de situations où les participants sont filmés en vue d'une analyse critique. Le suivi est ensuite assuré par l'équipe de formation pour évaluer les pratiques professionnelles à l'aide de questionnaires notés et corrigés sur une plateforme internet. A l'issue de cette formation l'URPS pharmacien fourni une boîte contenant 25 tests, ainsi que des supports papiers. Il s'agit d'une affiche de communication, des fiches patients, essentielles à la traçabilité dans la pharmacie et chez le patient, des fiches d'assurance qualité qui rappellent la méthode, et de lettres d'adressage au médecin pour faciliter la coopération interdisciplinaire.

1.1.2. Préparation de l'espace de prélèvement

L'espace de prélèvement est un espace de confidentialité. Le pharmacien titulaire est tenu, depuis 2012, d'aménager un espace de confidentialité dans son officine. Un lieu est défini comme tel dès lors que le dialogue entre pharmacien et patient peut s'effectuer en toute confidentialité. Il faut donc un espace isolé, calme, ayant si possible un lit, un fauteuil, un point d'eau et un poste informatique.

De plus, il faut s'assurer de se rapprocher des bonnes pratiques de laboratoire en ayant un champ de travail préparé à l'avance. La paillasse sur laquelle est réalisé le test doit être propre et désinfectée. Le praticien porte ensuite une blouse mentionnant son nom et sa fonction, des lunettes, un masque et des gants. Le champ de travail comporte également le matériel utile dans la phase analytique (la fiche de procédure d'assurance

qualité, le kit de test, une lampe, une montre, un chronomètre), ainsi que le matériel nécessaire en phase post-analytique comme une poubelle DASRI, les fiches patients, et les lettres à adresser au médecin traitant.

1.1.3. Orientation vers le TROD angine

Avant la réalisation des tests, le praticien doit exclure certains patients. En effet ce test nécessite une analyse préalable de la situation clinique. Les patients seront orientés directement vers une consultation médicale s'ils présentent des facteurs de risque de RAA ou des signes d'angine différente des érythémateuses et des érythémato-pultacées.

Les signes cliniques excluant la pratique du test sont :

- Hyperalgie
- Fièvre persistante supérieure à 4 jours
- Eruption cutanée
- Altération de l'état général (asthénie, amaigrissement)

Les contextes cliniques orientant vers une autre stratégie diagnostique sont :

- les enfants de moins de 3 ans,
- les femmes enceintes
- les pathologies associées : diabète pathologie cardiaque, maladie rare
- les traitements immunosuppresseurs
- les antécédents d'angines à répétition
- les antécédents de RAA,
- un retour de séjour en pays d'endémie de diphtérie ou de RAA

Avant la réalisation du test, le score de Mac Isaac est réalisé chez les adultes. S'il est inférieur à 2, le risque de risque d'angine à SGA est exclu. S'il est supérieur ou égal à 2, le doute existe et le TROD doit être réalisé. S'il est supérieur à 4, l'orientation se fait plutôt vers une consultation médicale.

1.2. La réalisation du test

1.2.1. Phase pré-analytique

La phase pré-analytique qui comporte classiquement le transport des prélèvements et leur étiquetage est réduite à quelques secondes. Dans ce cas-là, le positionnement de la tête et le prélèvement pharyngé sont les étapes clés dans la réalisation du test. La tête doit être levée, et le regard vers le haut. L'écouvillonnage de la zone inflammatoire doit être exclusivement localisé sur les amygdales. Il ne faut donc pas toucher les lèvres, les gencives, la langue ou l'intérieur des joues. La salive fausse également le test. Il est donc impératif d'utiliser un abaisse-langue.



Prélèvement à l'aide d'un écouvillon.

Figure 9: Phase pré-analytique [86]

1.2.2. Phase analytique

La phase analytique comporte tout d'abord l'extraction de l'échantillon amygdalien à l'aide du nitrate de sodium et de l'acide acétique. Le prélèvement est plongé dans le tube d'extraction où 4 gouttes de chaque réactif y ont été préalablement déposées. Une dizaine de rotations de l'écouvillon dans la solution, une attente d'une minute puis un retrait en pressant les parois permettent d'obtenir l'échantillon test dans lequel est plongée la bandelette réactive. Le résultat peut être lu après 5 minutes d'attente.

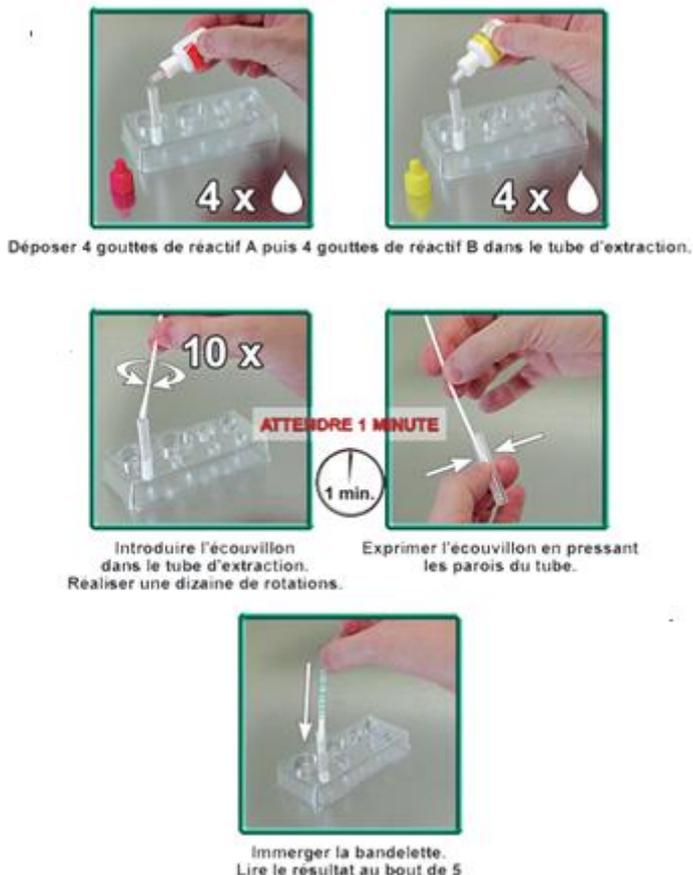


Figure 10: Phase analytique [86]

1.2.3. Phase post-analytique

La phase post-analytique consiste à lire les résultats, à les analyser et à les communiquer au patient. Dans ce cas les résultats sont analysés au moment et transmis directement au patient en vue d'une orientation diagnostique.

Lorsque le test est négatif, le patient ne présente pas d'angine à SGA. Le pharmacien rappelle les mesures hygiéno-diététiques permettant de limiter non seulement la dissémination des virus mais aussi de réduire l'inconfort du patient. Un traitement symptomatique composé d'antalgiques, d'antipyrétiques, de collutoire, de pastilles peut également lui être proposé. Le pharmacien précise alors la posologie et les modalités de prise.

Lorsque le test est positif, il est fortement probable que l'agent responsable de l'angine soit le SGA. Une consultation médicale est alors préconisée en vue de la prescription d'antibiotiques. Le pharmacien remplit alors deux documents, une lettre à remettre au médecin traitant et la fiche patient. Cette dernière référence la marque et le numéro de lot du test utilisé.



Figure 11: Phase post-analytique [86]

1.3. Le suivi qualité

L'article du 11 juin 2013 renseigne sur les procédures d'assurance qualité à mettre en œuvre lors de la réalisation de ces tests. Deux fiches doivent être créées. La première est une fiche de procédure d'assurance qualité pour la réalisation d'un test. Elle est affichée dans l'espace de confidentialité. La marque et la référence du test doivent y figurer. De plus, elle indique la formation suivie pour accomplir le test, les modalités de respect des recommandations du fabricant (Ici, les temps de 1 min et de 5 min doivent être strictement respectés). Elle mentionne également les modalités de communication des résultats au patient. On retrouve l'information sur l'élimination des déchets d'activité de soins à risque infectieux ainsi que les modalités de contrôle des tests utilisés.

La fiche patient est une fiche remplie pour chaque test, chaque patient. Elle assure la traçabilité du test. Elle mentionne l'identification de l'opérateur, le résultat du test, le numéro de lot, la date et l'heure d'utilisation.

2. Les apports du TROD angine

La loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) ouvre en 2009, les domaines d'applications de l'exercice officinal. Le pharmacien n'est plus uniquement un dispensateur de conseils et de produits de santé. Il est désormais reconnu comme un acteur de santé pratiquant des soins pharmaceutiques. Depuis, le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2012, intègre une rémunération à l'acte et des honoraires de dispensation dans les rémunérations de l'activité officinale. C'est un contrat comprenant des engagements du pharmacien. Il doit remplir des objectifs de dispensation, de participation aux actions de dépistage et de prévention. De plus, il doit mener des actions destinées à favoriser la continuité et la coordination des soins des actions pour l'amélioration des pratiques et de l'efficacité de la dispensation. Ainsi, par ses prestations de service, le pharmacien contribue aux soins de premier recours et participe à la coopération interprofessionnelle.

2.1. Soins de premiers recours

Les soins de premiers recours recouvrent les actions de dépistage, et les mesures de prévention. Face à la raréfaction du temps médical et à l'apparition des déserts médicaux, la loi HPST reconnaît l'importance du pharmacien dans les parcours de soin de proximité. En effet, la loi de répartition géographique des officines assure un maillage optimal du territoire français. Cela place le pharmacien au centre des actions de santé de proximité. Ainsi, le fait d'élargir les acteurs de dépistage et de prévention aux non médecins et aux non biologistes permet d'une part d'activer le maillage territorial et d'autre part d'assurer une coopération et une efficacité des soins.

Le pharmacien est alors un régulateur d'accès aux autres professionnels de santé par le conseil et l'orientation. Ces rôles existent déjà au comptoir puisqu'après une

approche clinique du patient le pharmacien propose un conseil approprié ou oriente vers une consultation médicale. Un mauvais conseil peut masquer un symptôme, fausser un test biologique, ou retarder une consultation. Sa responsabilité est également engagée dans le cas d'un défaut ou d'un retard d'orientation.

Le TROD Angine enrichit donc l'orientation diagnostique de l'angine. C'est un outil discriminant qui d'une part assure la prévention primaire de RAA en détectant les angines à SGA, traitées ensuite par antibiothérapie. D'autre part, il appuie la prévention primaire de l'émergence de l'antibiorésistance en soulignant les angines ne nécessitant pas d'antibiotiques.

2.2. Coopération interprofessionnelle

Le pharmacien est un acteur important de la coopération interprofessionnelle. Cette nouvelle mesure décloisonne les pratiques professionnelles pour améliorer le parcours de soins. La pratique du TROD angine ne fait pas parti de cette mission mais ce test participe tout de même à améliorer la relation entre pharmaciens et médecins.

De plus, la mise en place du test s'inspire des protocoles élaborés dans le cadre de la coopération. En effet, deux fiches d'assurance qualité sont écrites et remises au patient. La première reprend les références et le résultat du test. La deuxième est une fiche de liaison entre le pharmacien et le médecin. Elle trace l'orientation diagnostique conseillée par le pharmacien. Le patient repart donc avec une trace écrite de l'acte. Ainsi, avec ce document écrit, les personnes ne consultant pas ou peu ont plus de chance de consulter le médecin. De plus, les patients faisant habituellement pression pour avoir une couverture antibiotique ont un argument écrit en faveur d'une consommation appropriée des antibiotiques. Cela appuie non seulement le conseil pharmaceutique mais également l'avis médical.

Ce changement des pratiques se fait de façon protocolaire en respectant les responsabilités de chacun en fonction de la complémentarité et de la nature des actes. Il optimise donc le temps et la consultation médicale. Ce nouveau rôle du pharmacien favorise des échanges entre professionnels de santé et améliore donc la relation entre pharmaciens et médecins.

CONCLUSION

L'étude des caractéristiques cliniques et biologiques de l'angine permet d'appréhender la complexité de cette pathologie fréquente qu'il est facile de banaliser. Il est important de connaître les évolutions et les complications qui peuvent en découler. De plus, l'analyse des traitements appropriés complète l'arsenal des connaissances qui permettent de délivrer les conseils les plus éclairés. Le pharmacien est donc un acteur de premier recours qui reconnaît l'affection, évalue ses évolutions et oriente le patient vers un traitement, des conseils, ou un autre professionnel de santé pour apporter le maximum de bénéfices par rapport aux risques encourus. Son rôle est de proposer des conseils et des prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des patients.

Le TROD Angine s'inscrit donc bien dans ces actions d'orientation diagnostique, d'alerte, et d'évaluation des risques individuels. Il permet, en prenant une place importante dans le diagnostic, d'établir une stratégie thérapeutique épargnant les antibiotiques inutiles tout en préservant l'antibiothérapie nécessaire à la prévention primaire du rhumatisme articulaire aigu. Sa place dans le conseil officinal a longtemps été discutée par l'inspection générale des affaires sociales en 2011 [88].

L'IGAS suggère de placer le TROD angine en amont de la consultation médicale dans un but d'orientation diagnostique pour appuyer le rôle du pharmacien. En inscrivant le test dans le conseil officinal, l'image du pharmacien scientifique et acteur de santé est renforcée. C'est une modification des soins de premiers recours qui entraîne d'une part une activation du maillage pharmaceutique assurant une qualité, une efficience, et une équité des soins aux personnes ne consultant pas ou peu. D'autre part, l'intégration du test dans le conseil de l'angine à l'officine, permet d'optimiser le temps médical en proposant une coopération interprofessionnelle.

L'IGAS a également montré un autre point de vue intéressant au sujet de la place du test en officine. Cette deuxième suggestion place le TROD angine en aval de la consultation médicale pour que le pharmacien pratique le test lorsque celui-ci est mentionné sur l'ordonnance en vue de devenir un outil discriminant dans la dispensation de l'antibiothérapie. En réfléchissant à cette proposition, elle apparaît séduisante puisque le pharmacien endosse alors le rôle de clinicien avec une perspective de prescription ou d'adaptation des prescriptions médicales en fonction des opinions pharmaceutiques. De plus, cette position dans la pratique officinale rend peut-être plus

facile l'inscription du test dans la liste des LPPR, et la possibilité d'une prise en charge par les caisses d'assurance maladie. Elle n'a toutefois pas été retenue car, dans un contexte où l'antibiothérapie systématique des angines est encore encrée dans l'opinion publique, le test s'impose trop abruptement et apparaît comme une obligation pour le pharmacien et pour le patient.

D'un point de vue plus global, Le TROD angine fait partie d'une stratégie de santé publique de lutte contre l'antibiorésistance. En effet, ce phénomène dynamique doit être contrôlé pour limiter l'évolution naturelle des bactéries. Ce test permet donc de diminuer l'impact des sélecteurs en réduisant la consommation massive des antibiotiques et en évitant leur utilisation inappropriée. Finalement, il est intéressant de connaître les autres facteurs agissant en parallèle sur l'antibiorésistance. On peut s'interroger par exemple sur l'impact des consommations d'antibiotiques en milieu vétérinaire qui joue également un rôle dans la sélection de gènes de résistance. De plus, dans l'avenir, la synthèse *de novo* sera sans doute écartée au profit de l'utilisation thérapeutique des phages, les virus tueurs de bactéries.

Table des illustrations

Figures

Figure 1: Examen de l'isthme du gosier [3]	17
Figure 2 : Schéma de l'évolution des cellules dendritiques dans l'organisme [6]	21
Figure 3: Schéma de la transcytose dirigée des Ig A [8].....	22
Figure 4 : Les différentes formes d'angine [23]	35
Figure 5: Principe d'un test immuno-chromatographique [31]	42
Figure 6: Schéma des facteurs de virulence du SGA [42]	52
Figure 7: Schéma de la synthèse protéique, de l'élongation à la terminaison.	74
Figure 8: Composition d'un kit STREPTATEST [86]	99
Figure 9: Phase pré-analytique [86].....	102
Figure 10: Phase analytique [86]	103
Figure 11: Phase post-analytique [86]	104

Tableaux

Tableau 1 : Les différents TDR SGA récurrents dans trois études [27] [28] [29] -----	39
Tableau 2: Tableau de contingence -----	40
Tableau 3: les différents diagnostics d'angine -----	43
Tableau 4: Contre-indications et précautions d'emploi des Pénicillines-----	71
Tableau 5: Contre-indications et interactions médicamenteuses des Macrolides -----	78
Tableau 6: Conseils de prise et de conservation des formes pédiatriques des antibiotiques-----	83

BIBLIOGRAPHIE

[1]

GERMAN C., CAULIN C., et al

Angine

In : Recommandations et pratiques. Vidal recos

Issy-les-Moulineaux : 2^{ème} édition, 2007.- p.76-83.

[2]

COLLEGE DES UNIVERSITAIRES DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES, CMIT

ECN.PILLY.2016, Maladies infectieuses et tropicales- 4[°] édition

Paris : Alinéa plus, 2015.- 324 p.

[3]

SAUVAGE J.P.

Examen clinique

In : Guide ORL, collections ORL

Paris : Elsevier Masson, chap.1, 2016.- p.4-49.

[4]

LETONTURIER Ph.

Abrégés d'immunologie générale

Paris : Masson, 1978.- 154 p.

[5]

JACOTOT B., REINERT Ph., REYES F., SOBEL A., SYLVESTRE R.

Abrégés d'immuno-pathologie

Paris : Masson, 1978.- 344 p.

[6]

ROSENZWAJG M. GLUCKMAN J.C.

Les cellules dendritiques humaines

Paris : Hématologie, V. 4, N.4, 1998.- p. 293-300

[7]

ASSIM, Collège des Enseignants d'Immunologie

Chapitre 5 : les cellules dendritiques, p29-34

In : Immunologie fondamentale et immunopathologie

Issy-Les Moulineaux : Elsevier Masson, 2013.- 260 p.

[8]

CDU-HGE, COLLEGIALE DES UNIVERSITAIRES EN HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

Microbiote et immunité intestinale

In : Les fondamentaux de la pathologie digestive, 288p

Paris : Elsevier Masson, partie II, chap.13, 2014.- p. 2-13.

[9]

ASSIM, Collège des Enseignants d'Immunologie

Chapitre 16 : Immunité des muqueuses, p 103-107

In : Immunologie fondamentale et immunopathologie

Issy-Les Moulineaux : Elsevier Masson, 2013.- 260 p.

[10]

TACHDJIAN G., BRISSET S., COURTOT A.M., SCHOËVAËRT D., TOSCA L

Système immunitaire et organes lymphoïdes

In : embryologie et histologies humaines 376p

Paris : Elsevier Masson, chap. 12, 2016.- p. 308-p330.

[11]

SAUVAGE J.P.

Infections pharyngées et péripharyngées

In : Guide ORL, collections ORL

Paris : Elsevier Masson, chapitre 11, 2016.- p195-210.

[12]

TEKNETZIAN M., BONTEMPS F.

L'angine

Puteaux : Le moniteur des pharmacies Formation, Cahier n°144, 2012.- 16 p.

[13]

HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE, HCSP

Conduite à tenir lors d'une apparition d'un cas de diphtérie, rapport de travail, commission spécialisée maladies transmissibles.

Ministère de la santé et des sports, 2011.- 56 p.

[14]

COULOIGNER V.

Angines

Paris : Elsevier Masson, Traité de médecine Akos, Encycl Méd Chir, 2010.- p.1-7.

[15]

PEIGUE-LAFEUILLE H., MIRAND A., ARCHIMBAUD C.

Emergence et réémergence chez les entérovirus : de la poliomyélite à la maladie pieds-mains-bouche.

Clermont-Ferrand: John Libbey eurotext, Revue virologie, vol.18, N°2, 2014.-p. 87- 104.

[16]

SPILF, SFP, GPIIP

Recommandations de bonne pratique, antibiothérapie par voie générale de pratique courante dans les infections respiratoire hautes de l'adulte et de l'enfant.

www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf, 2011.- 71 p.

[17]

TOUBIANA L., CLARISSE T., NGUYEN T. T., et al

Surveillance épidémiologique des pathologies hivernales de la sphère ORL chez l'enfant en France, Observatoire hivernale, Khiobs

Paris : Bulletin Epidémiologique hebdomadaire, InVS, N° 01, 06-01, 2009.- 4 p.

[18]

EPELSOIN L., MACEY J.

Item 77 : Angines et pharyngites de l'enfant et de l'adulte

In : Maladies infectieuses et transmissibles-2° édition

Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2012.- 591 p.

[19]

BIDET P., PLAINVERT C., DOIT C., et al

Infections à streptococcus pyogenes ou streptocoque du groupe A chez l'enfant : données du Centre National de Référence (CNR)

Paris : Archives de pédiatrie, Elsevier Masson, 2010.- p 201-208.

[20]

GAURIAT M.A.

Connaissance des facteurs déterminants dans la conduite d'un procédé pour la production de toxine par Corynebacterium diphteriae utilisée dans la formulation de vaccins

Thèse: Ingénieries microbiennes et enzymatiques, Université de Toulouse, 2012.- 423p.

[21]

CALCAGNO F., LACROIX R.

Pharma-mémo, infectiologie.

Paris : Vernazobres-Grego, 2005.- 244 p.

[22]

MARTEL P.

Evaluation a priori du dépistage de la syphilis en France. Synthèse et perspectives. HAS. 2007

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_evaluation_a_priori_du_depistage_de_la_syphilis_en_france_2007_07_02_12_22_51_493.pdf

[23]

LE GAC M.S., DELAHAYE L., MARIANOWSKI R.

Angines de l'enfant

Paris : Elsevier Masson, EMC, Pédiatrie, 4-061 A45, 2009.- p. 1-8

[24]

CRAMPETTE L.

Angine

Paris : Elsevier, Encycl Med Chir, encyclopédie pratique de médecine, 1998.- 4 p.

[25]

GROSJEAN J., CLAVE D., ARCHAMBAUD M., PASQUIER C.,

Bactériologie et virologie pratique

Bruxelles : De Boeck, 1^{ière} édition, 2009.- 283 p.

[26]

BIANCHI V., EL ANBASSI S., DUPLOYEZ N.

Bactériologie, virologie

Paris : De Boeck, 2013.- 173 p.

[27]

CHARLIER-BRET N.

TDR Strept A : Tests de diagnostic rapide des angines à streptocoque de groupe A

<http://ansm.sante.fr/activites/surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIC/dispositifs-medicaux-de->

diagnostic-in-vitro-operations-d-evaluation-et-de-controle-du-marche/TDR-strept-A-tests-de-diagnostic-rapide-des-angines-a-streptocoque-du-groupe-A , 2003.- 4 p.

[28]

CHIADMI F., SCHLAFFER J., MOUNKASSAB. Et al

Tests de diagnostic rapide dans la prise en charge des angines à streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A.

Annales de biologie clinique, Vol. 62, N°5, 2004.- p 573- p577.

[29]

LASSETER G. M., MCNUTTY C., HOBBS F.D.R., et al

In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for groupe A beta-hemolytic streptococcal sore throat infections,

Family Practice, volume 6, 2009.- p. 437-444.

[30]

Collège Universitaire des Enseignants de Santé Publique (CUESP)

Santé publique, les référentiels des collèges, 3^e édition

Issy les Moulineaux : Elsevier Masson, 2015.- 434 p.

[31]

COHEN J.

Stratégies diagnostiques des pharyngites de l'enfant : du Test de diagnostic rapide aux règles de décision clinique.

Thèse N° 420: Ecole doctorale de santé publique. Spécialité épidémiologie.

Paris : Université Paris Descartes, 2014.- 262 p.

[32]

LLOR C., MADURELL J., BALAGUE-COTBELLA M., et al

Impact on antibiotic prescription of rapid antigen detection testing in acute pharyngitis in adults

British Journal of General Practice, 2011.- p. 244-250.

[33]

GERBER M. A., SHULMAN S. T.

Rapid Diagnosis of Pharyngitis Caused by Group A Streptococci

Chicago: clinical microbiology reviews, , vol. 17, N° 3, 2004.- p. 571-p 580.

[34]

COHEN J. F., LEVY C., BIDET P., et al

Sensibilité du test de diagnostic rapide du streptocoque du groupe A chez les porteurs sains et les enfants ayant une angine.

Créteil : Elsevier Masson, 2012.- p. 143- 144.

[35]

DOLEANS A., ISSABRE Y., FRENEY J.

Les tests rapides en bactériologie

Revue générale Ann Biol Clin, Vol. 61, N°4, 2003.- p. 379-392.

[36]

GUILLEMOT D., ROZET K., DENIS. C., et al

Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire.

Agence du médicament- direction des études et de l'information pharmaco-économique-Observatoire National des Prescriptions et Consommation des Médicaments, 1998.- 39 p.

[37]

BUZYN A.

Décision N° 2016.0186 du 10 novembre 2016 du collège de la haute autorité de santé portant adoption de la fiche mémo intitulée « rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'enfant ».

www.HAS-sante.fr, Bulletin officiel de HAS, SPILF, 2016.

[38]

BUZYN A.

Décision N° 2016.0182 du 10 novembre 2016 du collège de la haute autorité de santé portant adoption de la fiche mémo intitulée « rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'adulte ».

www.HAS-sante.fr, Bulletin officiel de HAS, SPILF, 2016.

[39]

COULOIGNER V., GRABER M.

L'angine et ses complications

Elsevier Masson, oto-rhino-laryngologie, , vol. 9, N°1, 2014.- p. 1-15.

[40]

BARRY B., LARIVEN S.

Manifestations systémiques au cours d'infections pharyngées

Paris : Ency Méd Chir, 20-515-A-10, 2001.- 7 p.

[41]

MINODIER Ph., LAPORTE R., MIRAMONT S.

Epidémiologie des infections à streptocoques du groupe A dans les pays en développement

Marseille : Service des urgences pédiatriques, Elsevier Masson, 2014.- p.69-72.

[42]

BILLON L.

Etudes épidémiologiques des infections invasives et non invasives à Streptococcus pyogenes au CHU de Toulouse (2009-2013) : Relation entre les facteurs de virulence et les souches, présentation clinique de cas.

Thèse N° 95: Pharmacie spécialisée en biologie médicale

Bordeaux : UFR des sciences pharmaceutiques, 2014.- 163 p.

[43]

PASCAL L., RUELLO M., MARCHAND E., et al

Épidémie d'angines streptococciques d'origine alimentaire dans des camps de vacances, Corse, juillet 2012.

Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>

Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2014.- 63 p.

[44]

EFSTRATIOU A., LAMAGNI T.

Epidemiology Streptococcus pyogenes

Oklahoma City : Ferreti JJ, Dischetti VA editors, 2016.- 27 p.

[45]

FIEDLER T., KÖLLER T., KREIKEMEYER B.

Streptococcus pyogenes biofilms- formation, biology, and clinical relevance

Rostock, Frontiers in cellular and infection microbiology, vol. 5, N°15, 2015.- 1-11

[46]

ROBERT A. L., CONNOLY K. L., KIRSE D. J. et al

Detection of group A Streptococcus in tonsils from pediatric patients reveals high rate of asymptomatic streptococcal carriage

BioMedCentral pédiatrics, 12-3, 2012.-p 1-9.

[47]

CAILLET-GOSSOT S., ROUSSET-ROUVIERE C., ARLAUD J.C.,

Cas groupés intrafamiliaux d'infection invasive communautaire à *Streptococcus pyogenes* (ou streptocoques du groupe A)

Paris: Elsevier, Vol.18, N°12, 2011.- p. 1300-1304.

[48]

BIDET Ph., BONACORSI S.

Facteurs de pathogénicité de *Streptococcus pyogenes*

Paris : Archives de pédiatrie, Elsevier Masson, 2014.- p 54-61.

[49]

EBERLIN T.

Les infections microbiennes

Paris : Nathan université, 1997.- 128 p.

[50]

NAVARRE W., SCHNEEWIND O.

Surface Proteins of Gram-Positive Bacteria and Mechanisms of Their Targeting to the Cell Wall Enveloppe

Los Angeles: Microbiology and molecular biology, vol. 63, N°1, 1999.- p. 174-229.

[51]

WALKER M. J., BARNETT T. C., MACARTHUR J. D., et al

Disease Manifestations and Pathogenic Mechanisms of Group A *Streptococcus*

San Diego: Clinical Microbiology Reviews, , vol. 27, N° 2, 2014.- p. 264-301.

[52]

BONTOUX D., DEBIAIS F., AZAÏS I.

Le livre de l'interne, rhumatologie.- 2° édition

Paris : Lavoisier, 2015.- 737 p.

[53]

FROTTIER J.

Infections dues aux streptocoques

Paris : Elsevier Masson, Encycl Méd Chir, Akos, encyclopédie pratique de médecine, 1999.- 4p.

[54]

PEQUIGNOT H, DORMONT J, ETIENNE J.P., et al

Précis de pathologie médicale, généralités maladies infectieuses

Paris : Masson et compagnie, tome 1, 1967.- 717p.

[55]

FRANKE F.

Epidémie de scarlatine et d'angine streptococcique Haute-Alpes et Bouches-du-Rhône,
2007

Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire, www.invs.santé.fr, 2008.- 31 p.

[56]

PLAINVERT C., POYART C.

Rapport d'activité 2015 du CNR-Strep pour l'année 2014

Paris : <https://www.CNR-Strep.fr>, 2015.- 52 p.

[57]

GALMICHE A.

Mécanismes moléculaires d'action des toxines bactériennes

Montrouge, JLE Eurotext, Médecine thérapeutique, 1997.- p. 569-576.

[58]

RAMDANI B., ZAMD M., HACHIM K., et al

Glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses

Paris : Elsevier Masson, néphrologie et thérapeutique, 2009.- p. 247-258.

[59]

KANFER A., KOURILSKY O., PERALDI M. N., COMBE C.

Néphrologie et troubles hydroélectriques.- 3^e édition

Paris : Elsevier Masson, 2014.- 456 p.

[60]

ISELIN M.

Complications cardiaques de rhumatisme articulaire aigu de l'enfant
Paris : Encycl Méd Chir (Elsevier Paris). Pédiatrie. 4-071-A50, 1999.- 11 p.

[61]

FLEURETTE F.

Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire
Observatoire national des Prescriptions et Consommations des médicaments
Agence du médicament, Direction des études et de l'information Pharmaco-
économique, 1998.- 39 p.

[62]

BARSAOUI S.

Rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant
Elsevier Masson, Cardiologie, 2013.- p.1-5.

[63]

PEQUIGNOT H, DORMONT J, ETIENNE J.P., et al

Précis de pathologie médicale, Maladie du cœur et des vaisseaux
Paris : Masson et compagnie, tome 5, 1967.- 903 p.

[64]

ALIMONA E., LE ROUX-VILLET C., NEUVILLE S., et al

Erythème annulaire récidivant après angine streptococcique : érythème marginé
rhumatismal de l'adulte
Paris : Elsevier Masson, 2008.- p. 496- 498.

[65]

CAMBIER J., MASSON M., DEHEN H., MASSON C.

Abrégés de neurologie.-12° édition
Paris : Masson, 2008.- 540 p.

[66]

LARCHE J., DAUENDORFFER J. N., RABAUD C., et al

Infection invasive à Streptococcus pyogenes : intérêt de la détection des exotoxines pyrogéniques.

JLE, Annales de biologie clinique, 57, 1999.- p. 723-726.

[67]

ARTIGOU J.Y., MONSUEZ J.J. et al

SOCIETE FRANCAISE DE CARDIOLOGIE

Cardiologie et maladies vasculaires

Paris : Masson, 2007.- 1639 p.

[68]

VAUBOURDOLLE M.

Médicaments.- 4° édition

Reuil-Malmaison : Wolters Kluwer SA, -Tome 4, le moniteur, internat, 2013.- 952 p.

[69]

PRESCOTT, WILLEY, SHERWOOD, WOOLVERTON

Microbiologie. - 4° édition

Bruxelles, De Boeck, 2013.- 1069 p.

[70]

DEMOLY P.

Allergie et intolérance (pseudo-allergie) aux médicaments. Définitions

Allergie aux médicaments, tests immuno-biologiques.

Montpellier : éditions John Libbey eurotext, 2006.- p. 47-52.

[71]

PAOLOZZI L., LI2BART J. C.

Microbiologie, biologie des procaryotes et de leurs virus

Paris : Dunod, 2015.- 512 p.

[72]

CANU A., LECLERQ R.,

Les macrolides : une diversité de mécanismes de résistance

Caen: Elsevier, 2002. - p. 32-44.

[73]

BINGEN E., BIDET P., MAHAILA-AMROUCHE L., et al

Emergence of macrolide-resistant streptococcus pyogenes strains in french children

Antimicrobial agents and chemotherapy, volume 48, N°9, 2004.- p. 3559-3562.

[74]

GREEN M.D., BEALL B., MARCON M.J., et al

Multicenter surveillance of the prevalence and molecular epidemiology of macrolide resistance among pharyngeal isolates of group A streptococci in the USA

Journal of antimicrobial chemotherapy, N.7, 2006.- p. 1240- 1243.

[75]

GUILLEMOT D., WEBER P., BIDET P.

Sensibilité des macrolides et apparentés de streptococcus pyogenes (SGA) au cours des angines aiguës en France, hiver 2005-2006

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire numéro 33, 2007.- p. 289- 295.

[76]

BINGEN E.

Résistance du streptocoque du groupe A aux macrolides

Paris Elsevier, Journal de pédiatrie et de puériculture, 2005.- p. 349- 353.

[77]

FUSI C.

Les antibiotiques, 15 cas pratiques

Le moniteur des pharmacies, formation, N.174, 2013.- 16 p.

[78]

AUDHOUI J.L.,

La douleur chez l'enfant

Le moniteur des pharmacies formation, N.92, 2003.- 14 p.

[79]

COLLIN A.H., BLANC A., BONTEMPS F.

Homéopathie de l'hiver

Le moniteur des pharmacies formation, N.287, 2017.- 16 p.

[80]

MARANINCHI D., CAVALIE P.,

Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France

ANSM.sante.fr, édition de Juillet 2012, 25 p.

[81]

Collège Universitaire des Enseignants de Santé Publique (CUESP),

Santé publique, les référentiels des collèges, 3^e édition

Issy les Moulineaux : Elsevier Masson, 2015.- 434 p.

[82]

BOURDILLON F., MARTIN D.

Consommation d'antibiotique et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable

ANSM, InVs, Bilan des données de surveillance, 2014.- 6 p.

[83]

Dossier de presse de l'assurance maladie de 2010

Les résistances bactériennes : quels enjeux pour la pratique en ville

Journal de pédiatrie et de puériculture, N.23, 2010.- p. 304- 309.

[84]

GERACI J.

La réglementation relative aux dispositifs médicaux destinés au diagnostic in vitro

Paris : Ed scientifiques et médicale Elsevier SAS, 2002.- p. 19- 22.

[85]

HALLOUARD F., KERHOAS A., HARTMANN D., et al

La dispensation pharmaceutique des dispositifs médicaux en France : état des lieux de la réglementation applicable

Paris : Elsevier Masson, 2015.- p. 1156- 1132.

[86]

ADENOT I., Ordre national des pharmaciens

Arrêté : Trois tests autorisés en officine

Journal de l'ordre des pharmaciens, N.28. 2013.- 16 p.

[87]

DECTRA-PHARMA, Streptatest

www.testangine.com

[88]

MEGERLIN F., DAHAN M., LHOSTE F.,

La diffusion des tests de diagnostic rapide et organisation des soins de premier recours.

Quelles conséquences ? A propos du TDR angine.

Paris : Elsevier Masson. Médecine et droit. 2012.- P. 42- 48.

The angina : diagnosis, complications and treatments

SUMMARY

Angina is a common pathology that leads to many requests at counters of pharmacies. To ensure a relevant advice, the pharmacist has to know the physiological foundations of angina, the many clinical forms and the different diagnostic methods. Then, a second part is devoted to the deeping of the complications that occur and to the study of the proposed treatments. Finally, the analysis of the Rapid Antigen Detection Test for group A streptococcus (RADT) hightlight a way to change the professional practices in order to improve the quality of care.

L'angine : diagnostic, complications et traitements

RESUME

L'angine est une pathologie courante qui génère de nombreuses sollicitations au comptoir de l'officine. Pour garantir un conseil officinal pertinent il est tout d'abord essentiel de connaître les fondements physiologiques de l'angine puis d'étudier ses nombreuses formes cliniques pour s'interroger sur les différentes méthodes de diagnostic. Ensuite, une deuxième partie est consacrée à l'approfondissement des complications qu'elle entraîne et des traitements proposés. Enfin, l'étude du test rapide d'orientation diagnostique de l'angine (TROD angine) permet de souligner les possibilités de modification des pratiques professionnelles en vue d'une optimisation de la qualité des soins.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : THESE DE PHARMACIE

MOTS-CLES : Angine – Test rapide d'orientation diagnostique - *Streptococcus pyogenes* – antibiotiques - antibiorésistance.

Florence NOUXET

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

35 Chemin des maraîchers

31062 TOULOUSE Cedex

Directeur de thèse : Jean-Pierre SOUCHARD