

Une bactérie aux différentes facettes

Streptococcus pyogenes – colonisation versus virulence

Dr méd. Christian Rüegg^a; Andrea Tarnutzer, MSc^b; PD Dr méd. Stefan P. Kuster^b; Prof. Dr méd. Rainer Weber^b; Prof. Dr méd. Christoph Berger^c; Prof. Dr méd. Annelies S. Zinkernagel^b

^a Klinik für Innere Medizin, GZO-Spital Wetzikon, Wetzikon; ^b Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, UniversitätsSpital Zürich, Universität Zürich;

^c Abteilung Infektiologie und Spitalhygiene, Universitäts-Kinderspital, Zürich, Universität Zürich



Les infections par la bactérie commensale à Gram positif *Streptococcus pyogenes* se présentent le plus souvent sous forme d'infections superficielles non compliquées, telles que la pharyngo-amygdalite ou la scarlatine. Des maladies invasives graves, telles que la fasciite nécrosante ou le syndrome de choc toxique streptococcique, s'observent dans de rares cas. Un diagnostic et un traitement ciblés rapides sont déterminants pour le pronostic.

Introduction

Streptococcus pyogenes est une bactérie pathogène pour l'homme majeure, qui cause annuellement 700 millions d'infections à travers le monde. Dans env. 1 cas sur 100, c.-à-d. chez env. 650 000 patients, il s'agit d'une infection invasive avec une mortalité pouvant atteindre jusqu'à 25% [1]. Contrairement aux écoliers (20%), cet agent pathogène facultatif colonise rarement (1–2%) le pharynx chez les adultes [2]. *S. pyogenes* est le plus souvent transmis par contact direct avec de la salive ou des sécrétions nasales [3]. L'être humain est le seul réservoir de l'agent pathogène.

Microbiologie et pathogénèse

S. pyogenes est une bactérie à Gram positif, aérobie, bêta-hémolytique du groupe A de Lancefield et il est dès lors également connu sous le nom de streptocoque du groupe A [4]. Sur le plan microscopique, *S. pyogenes* se présente le plus souvent sous forme de chaînes, et plus rarement sous forme de paires (fig. 1) [5]. Son sérotypage s'effectue sur la base de la protéine de surface (protéine M). Le sérotype est déterminé au moyen d'antisérums spécifiques ou par séquençage du gène *emm*. A l'heure actuelle, plus de 200 types génétiques différents avec divers sous-types sont connus [6]. Le type M semble avoir une influence sur le type d'infection, dans la mesure où certains types M (types M 2, 4, 6, 12, 44, 61) sont plus fortement associés à des maladies superficielles tandis que d'autres (types M 1, 3, 49) sont

davantage retrouvés dans les infections invasives [7]. Qui plus est, il existe des différences géographiques considérables au niveau de la distribution des sérotypes. Outre la capsule d'acide hyaluronique qui protège de la phagocytose, la protéine M est un antigène de surface et l'un des principaux facteurs de virulence. La protéine M permet une adhésion efficace aux cellules épithéliales, empêche l'opsonisation par le système du complément et aide *S. pyogenes* à survivre dans les granulocytes neutrophiles [8, 9].

S. pyogenes exprime une multitude de facteurs de virulence extracellulaires, qui sont régulés à la hausse au cours d'infections invasives [8] et permettent à la bactérie d'envahir les cellules hôtes, de se propager dans les tissus et d'échapper au système immunitaire. Les granulocytes neutrophiles sont les premières cellules immunitaires qui contrôlent une invasion bactérienne, et leur recrutement s'effectue via le médiateur interleukine 8. Ce médiateur est efficacement détruit par la protéase à cystéine SpyCEP sécrétée par *S. pyogenes*, ce qui empêche le recrutement de granulocytes neutrophiles [10, 11]. Les mécanismes par lesquels un germe *S. pyogenes* colonisateur devient soudainement un agent pathogène invasif ne sont pas encore totalement élucidés. Il est admis qu'il s'agit d'une interaction complexe entre la réponse immunitaire et l'expression de facteurs de virulence et de facteurs environnementaux.

Deux autres facteurs de virulence, la streptolysine O (SLO) et la streptolysine S (SLS), permettent à la bactérie de s'échapper des cellules hôtes. Des pores sont formés dans la membrane des cellules hôtes par oligomérisa-



Christian Rüegg

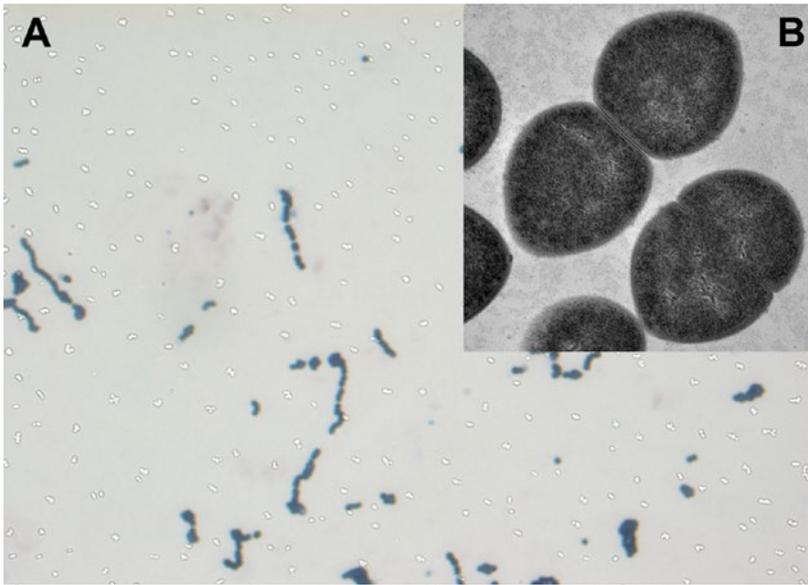


Figure 1: Clichés microscopiques de *Streptococcus pyogenes* (laboratoire A. Zinkernagel).
 A) *S. pyogenes* en chaînes, cliché par microscope optique avec grossissement x100.
 B) *S. pyogenes* lors de la division, cliché par microscope électronique en transmission.

tion, permettant aux *S. pyogenes* intracellulaires de s'enfuir. En outre, ces pores entraînent la mort cellulaire des granulocytes neutrophiles et des macrophages dans la membrane cellulaire [12] et ainsi l'élimination des cellules immunitaires à activité antibactérienne. De plus, la SLO permet le transport de toxines bactériennes dans la cellule hôte et renforce l'invasivité des bactéries [8].

S. pyogenes possède quatre DNases différentes, qui aident la bactérie à échapper à la reconnaissance par le système immunitaire et à l'élimination. En plus de la phagocytose et de la neutralisation intracellulaire consécutive des bactéries, les granulocytes neutrophiles détruisent les bactéries au niveau extracellulaire par le biais de «neutrophil extracellular traps» (NET). Ces derniers sont des réseaux d'ADN de granulocytes recouverts de peptides antimicrobiens, par lesquels les bactéries sont détruites. En produisant diverses DNases bactériennes, *S. pyogenes* découpe ces NET et échappe ainsi aux neutrophiles [8]. Par ailleurs, le découpage de l'ADN bactérien par les DNases complique la reconnaissance médiée par le «toll like receptor» (TLR)-9 de l'ADN bactérien et empêche ainsi la reconnaissance par le système immunitaire [13].

Un autre groupe important de facteurs de virulence sont les superantigènes, comme par ex. les exotoxines pyrogènes streptococciques (Spe), qui sont à la fois associées à la scarlatine et au syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS). Tous les superantigènes ont comme point commun d'esquiver la présentation antigénique conventionnelle par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). A défaut, ils

provoquent une activation de cellules T non spécifique par liaison directe aux molécules du CMH-II et aux cellules T. Cette activation incontrôlée non spécifique de l'antigène donne lieu à une sécrétion excessive de cytokines, aboutissant à un état inflammatoire excessif [14, 15].

S. pyogenes est en premier lieu une bactérie extracellulaire. Au cours des dernières années, plusieurs éléments ont indiqué que les streptocoques étaient également des pathogènes cellulaires. Diverses études ont montré qu'ils survivaient dans les macrophages, les granulocytes neutrophiles et différentes cellules épithéliales à l'instar d'un cheval de Troie et pouvaient ainsi se disséminer dans l'hôte [16–18]. Une analyse transcriptionnelle des streptocoques du groupe A superficiels et invasifs a révélé que les facteurs de virulence pour les *S. pyogenes* invasifs étaient considérablement régulés à la hausse [19]. De plus, certains sérotypes, tels que le clone MIT1 qui provoque la majorité des fasciites nécrosantes, expriment certains facteurs de virulence pertinents sur le plan physiopathologique, tels que la DNase codée par les phages et la SpeA. Ainsi, l'ampleur et la dynamique de l'infection dépendent finalement d'une interaction de différents facteurs liés à l'hôte et à l'agent pathogène (système immunitaire, expression de facteurs de virulence et facteurs environnementaux).

Manifestations cliniques et diagnostic

Jusqu'à 20% des écoliers en bonne santé et 2% des adultes font l'objet d'une colonisation pharyngée par *S. pyogenes* [2].

La manifestation la plus fréquente de l'infection à *S. pyogenes* est la *pharyngite* (ou *pharyngo-amygdalite*) (fig. 2), qui affecte avant tout les écoliers, mais peut survenir dans tous les groupes d'âge. Après une courte période d'incubation de 2–4 jours, de la fièvre, des céphalées et avant tout des maux de gorge surviennent et sont accompagnés d'une sensation générale de maladie. Les jeunes enfants souffrent en outre de symptômes non spécifiques, tels que douleurs abdominales, nausées et vomissements. Au niveau intrabuccal, l'infection se manifeste par une tuméfaction bilatérale des amygdales avec exsudat, ainsi que par une muqueuse pharyngée érythémateuse et des pétéchies. Des dépôts blanchâtres sont typiquement retrouvés sur la langue et les papilles sont rouges, conférant ainsi un aspect de fraise à la langue. Au niveau cervical, des ganglions lymphatiques gonflés et douloureux sont palpables [20]. Non traitée, l'infection guérit en règle générale spontanément en l'espace de 5–7 jours; dans de rares cas, des complications suppuratives dangereuses,



Figure 2: Pharyngo-amygdalite avec exsudat (image: avec l'aimable mise à disposition du Docteur Daniel Oertle).

telles que des abcès para-pharyngés, rétro-pharyngés et péri-amygdaliens, peuvent survenir.

Lorsque *S. pyogenes* produit des toxines pyrogènes, telles que les SpeA, les SpeC ou les superantigènes de streptocoque du groupe A (SSA), les sujets infectés peuvent développer le tableau clinique de la scarlatine [21, 22]. Dans ce cas, outre les symptômes typiques d'une pharyngite (la scarlatine ne survient que rarement de façon concomitante à d'autres infections à *S. pyogenes*),

les patients présentent un exanthème maculo-papuleux, qui débute souvent au niveau de l'aine et des aisselles puis se propage sur la partie supérieure du corps et sur les extrémités. Une pâleur péri-buccale est typique, et la paume des mains et la plante des pieds sont généralement épargnées. L'exanthème cède sa place à une desquamation parfois prononcée.

Le diagnostic de pharyngite à *S. pyogenes* et de scarlatine est posé sur la base du tableau clinique, combiné à la mise en évidence microbiologique de l'agent pathogène. Les critères de Centor (1 point attribué à chacun des critères suivants: fièvre >38,2 °C, exsudats amygdaliens, lymphadénopathie cervicale antérieure douloureuse et absence de toux) [23] et le score de McIsaacs (en plus des critères de Centor, 1 point en cas d'âge compris entre 3 et 14 ans, 0 point en cas d'âge compris entre 15 et 44 ans et -1 point en cas d'âge >44 ans) sont souvent utilisés pour le diagnostic de pharyngite à *S. pyogenes*. L'intérêt des critères de Centor/McIsaacs est toutefois limité en raison de leur faible valeur prédictive positive de 27–38% lorsque trois critères sont remplis et de 38–63% lorsque quatre critères sont remplis [24, 25]. En cas de score élevé, il est recommandé de confirmer la suspicion par mise en évidence de l'agent pathogène au moyen d'un test de diagnostic rapide du streptocoque (en anglais «rapid antigen detection test» [RADT]) ou d'une mise en culture d'un prélèvement pharyngé (fig. 3). Pour le test de diagnostic rapide du streptocoque, le prélèvement pharyngé est appliqué sur une cassette de test, qui contient des anticorps dirigés contre *S. pyogenes*. Si des germes *S. pyogenes* sont présents dans le

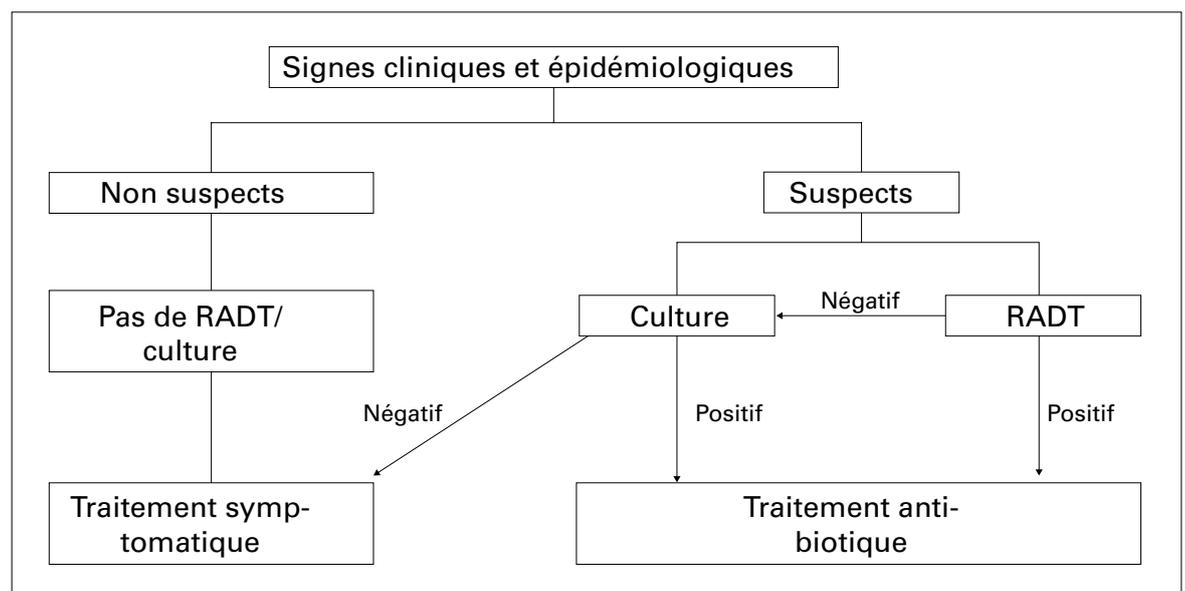


Figure 3: Critères d'initiation du traitement en cas de pharyngo-amygdalite à *Streptococcus (S.) pyogenes*: diagramme décisionnel adapté d'après «Pediatric Infectious Disease Group Switzerland» (PIGS) 2010 [57]. Signes cliniques (critères de Centor): fièvre >38,2 °C, exsudats amygdaliens, lymphadénopathie cervicale antérieure douloureuse et absence de toux. Indices épidémiologiques: hiver/printemps, âge (5–)10–15 ans. RADT: «rapid antigen detection test».

prélèvement, des précipités se forment et l'apparition d'une bande peut alors être interprétée comme un résultat positif. Contrairement à la culture, qui prend env. 2 jours, le résultat du test de diagnostic rapide est déjà disponible après quelques minutes. La culture dure certes plus longtemps, mais elle permet également de tester les résistances et de déterminer le sérotype. Les deux procédés de test ne permettent pas de faire la distinction entre colonisation et infection et par conséquent, un prélèvement pharyngé devrait uniquement être réalisé en cas de forte suspicion (au moins 2 critères de McIsaacs [voir ci-dessus], absence de symptômes viraux et éventuellement indices épidémiologiques) (fig. 3). Un RADT est le plus souvent réalisé (résultat disponible en quelques minutes, faible coût) et en cas de technique de prélèvement correcte, il présente une sensibilité et une spécificité élevées [26]. L'examen de référence est la culture; dans des cas spécifiques, il peut être judicieux d'y recourir en plus, notamment en cas de probabilité prétest élevée d'amygdalite à streptocoques et de RADT négatif [27, 28]. Les principaux diagnostics différentiels de l'amygdalite/pharyngite à streptocoques sont les amygdalites/pharyngo-amygdalites virales, qui s'accompagnent typiquement de symptômes tels que toux, rhinorrhée, épiphora, etc. et ne sont normalement pas limitées aux amygdales, au pharynx et aux ganglions lymphatiques cervicaux. L'amygdalite à streptocoques est une «maladie à un étage», contrairement aux amygdalites virales qui se présentent sous forme de «maladie à plusieurs étages», dont la principale est la mononucléose infectieuse (virus Epstein Barr). Par ailleurs, des pharyngites peuvent survenir dans le cadre de différents autres syndromes infectieux (tab. 1).

Pour les infections de la peau et des tissus mous par *S. pyogenes*, les manifestations cliniques et le pronostic dépendent des structures atteintes. Alors que l'érysipèle et la cellulite affectent uniquement l'épiderme et l'hypoderme, respectivement, des structures plus profondes, telles que les fascias musculaires et les muscles squelettiques, sont atteintes en cas d'infections invasives, telles que la fasciite nécrosante, la myosite et la myonécrose. En raison des conditions anatomiques étroites, la pression intramusculaire s'y trouve considérablement accrue, ce qui conduit à une hypoperfusion et donc à une nécrose des tissus musculaires et à de fortes douleurs. Les vives douleurs sont en l'occurrence le symptôme cardinal de la fasciite nécrosante et, en relation avec une infection de la peau et des tissus mous, elles doivent toujours être interprétées comme un symptôme d'alarme.

S. pyogenes est l'agent pathogène le plus fréquemment (20–40%) responsable de l'érysipèle, qui se présente sous forme de lésion nettement délimitée, rouge, chaude et douloureuse [29]. Il affecte le plus souvent les extrémités, et plus rarement le tronc et la tête. Des œdèmes et vésicules prononcés sont possibles, et l'érysipèle s'accompagne généralement de fièvre et de symptômes systémiques. Contrairement à l'érysipèle, en cas de cellulite, il n'y a généralement pas de démarcation claire, l'exanthème est plus discret et la lésion n'est pas en relief; la distinction clinique entre ces deux entités est difficile. Sur le plan pathogénique, une altération de l'intégrité de la peau, par ex. après de petites blessures cutanées, des opérations ou des affections cutanées chroniques comme le psoriasis ou la dermatite atopique, est souvent retrouvée dans ces deux affections. Une stratégie de prévention essentielle pour ces deux affections réside dès lors dans un traitement et des soins optimaux afin de conserver une barrière cutanée intacte. La perturbation de l'écoulement lymphatique, par ex. après des opérations comme une dissection axillaire ou après une radiothérapie, constitue un facteur de risque majeur [30, 31]. Pour l'érysipèle et la cellulite, la mise en évidence de l'agent pathogène dans les hémocultures est rarement possible. Dans certains cas, en particulier en cas de suspicion de fasciite nécrosante, la mise en évidence microbiologique peut être possible en ayant recours à l'aspiration après injection d'une petite quantité de solution saline (2–3 ml) ou à la biopsie, mais les deux méthodes

Tableau 1: Diagnostic différentiel des infections associées à la pharyngo-amygdalite (adapté d'après les IDSA-Guidelines 2012 [27]): Contrairement aux pharyngites virales, l'infection par *Streptococcus pyogenes* est une «maladie à un étage». Afin d'éviter les examens microbiologiques et traitements inutiles, la recherche d'autres bactéries ne doit être entreprise que dans des cas particuliers avec les signes cliniques correspondants.

Bactéries	Manifestation clinique
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Pharyngo-amygdalite/scarlatine
Streptocoques de groupe C/G	Tonsillopharyngitis
Flore mixte anaérobie	Angine de Vincent
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Syndrome de Lemierre, abcès péri-amygdalien
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Pharyngo-amygdalite
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Pneumonie, bronchite
<i>Chlamydomydia pneumoniae</i>	Bronchite, pneumonie
<i>Chlamydomydia psittaci</i>	Psittacose
Virus	
Virus d'Epstein-Barr	Mononucléose
Virus Coxsackie	Herpangine
Adénovirus	Pharyngite, conjonctivite
Virus Herpes simplex 1/2	Gingivostomatite
Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	Syndrome rétroviral aigu
Influenzavirus A et B	Grippe
Rhino- et coronavirus	«Refroidissement»
Virus parainfluenza	«Refroidissement», croup
Cytomégalovirus (CMV)	Primo-infection CMV

ne sont pas recommandées de façon routinière [32] et la chirurgie rapide est l'option à privilégier.

La *fasciite nécrosante* est une infection des tissus mous se propageant rapidement le long des fascias musculaires et survenant typiquement après des traumatismes mineurs. On suppose que le tissu musculaire lésé exprime la vimentine, qui est utilisée par les germes *S. pyogenes* circulants (par ex. durant une bactériémie passagère dans le cadre d'une amygdalite) pour l'adhésion et l'invasion des tissus [33]. Initialement, l'affection se manifeste généralement par des douleurs très intenses dans la région concernée («pain out of proportion»), avec souvent uniquement des altérations cutanées discrètes [34]. Ensuite, on assiste à une progression rapide avec œdèmes et vésicules, nécroses cutanées et chaleur cutanée, fièvre et détérioration de l'état général allant jusqu'au choc septique. La nécrose du tissu sous-cutané entraîne une destruction des nerfs cutanés sensitifs, ce qui provoque une anesthésie locale. Les *myosites* ou *myonécroses* dues à *S. pyogenes* surviennent rarement de manière isolée et sont dans la plupart des cas concomitantes à une fasciite nécrosante. Le diagnostic de fasciite nécrosante est en premier lieu posé sur la base des manifestations cliniques et face à toute suspicion, une intervention chirurgicale avec débridement doit être réalisée rapidement afin de réduire la charge bactérienne. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomodensitométrie (TDM) peuvent permettre de visualiser l'ampleur de l'infection [35], mais ces examens d'imagerie n'ont qu'une place secondaire dans le diagnostic et la prise en charge initiale. Durant l'opération, des échantillons tissulaires doivent être prélevés pour une mise en culture, car les hémocultures restent généralement négatives. Malgré un traitement

adéquat, la mortalité de la fasciite nécrosante reste toujours très élevée, pouvant atteindre 36% [36, 37].

Le *syndrome de choc toxique streptococcique* (SCTS) est une affection rare et grave, qui est associée à une mortalité élevée. Le diagnostic de SCTS est confirmé lorsque d'une part *S. pyogenes* a été isolé et d'autre part les signes cliniques d'une hypotension (pression artérielle systolique <90 mm Hg chez l'adulte) et au moins deux des pathologies cliniques suivantes sont présents: insuffisance rénale, troubles de la coagulation, atteinte hépatique, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), éruption érythémateuse généralisée et nécrose des tissus mous (tab. 2).

En principe, toute infection à *S. pyogenes* peut conduire à un SCTS, mais ce dernier survient toutefois le plus souvent dans le cadre d'infections profondes des tissus mous. La protéine M membranaire et l'expression d'exotoxines qui agissent en tant que superantigènes provoquent une activation excessive du système immunitaire. En outre, les exotoxines induisent l'expression du TLR2 et du TLR4, ce qui active encore davantage le système immunitaire et aboutit à une perméabilité vasculaire nettement accrue. La perte rapide de liquide dans le troisième espace donne lieu à une hypotension avec hypoperfusion des organes et progression rapide vers un choc septique et une défaillance multi-organique. Même en cas d'initiation immédiate d'un traitement, la mortalité associée au SCTS reste très élevée (jusqu'à 50%) [38].

Complications non-suppuratives

À la fois le *rhumatisme articulaire aigu* (RAA) et la *glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique* (GNAPS) sont des affections immuno-médiées, qui peuvent survenir après des infections non-invasives et invasives par certaines souches de *S. pyogenes* (types M 1, 3, 5, 6, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 24, 27, 29, 30, 32, 41) [7].

En Europe et en Amérique du Nord, le RAA en tant que complication d'une pharyngo-amygdalite est très rare et affecte principalement les enfants âgés de 5–15 ans. Toutefois, à l'échelle mondiale, env. 15 millions de personnes souffrent des conséquences du RAA [39]. Dans le RAA, il y a d'une part la présentation aiguë env. 2 à 4 semaines après une infection à *S. pyogenes* et d'autre part la cardiopathie rhumatismale chronique, qui est une conséquence de la présentation aiguë. Pour l'affection aiguë, les premiers symptômes du RAA consistent en une fièvre et des arthrites migratrices avant tout au niveau des grandes articulations (dans 80% des cas), suivis un peu plus tard par une cardite (50% des cas), une chorée de Sydenham dans jusqu'à 20% des cas, et des nodules rhumatoïdes et un érythème marginé

Tableau 2: Critères diagnostiques pour le syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) (de [55] Schrag, C., Kleger G.-R., Syndrome de choc toxique. Forum Méd Suisse. 2011.11(45):805–7).

1. Isolement de *S. pyogenes* à partir de:

- a) Liquides normalement stériles (sang, liquide céphalo-rachidien, liquide péritonéal, biopsie tissulaire)
- b) Sites non stériles: pharynx, expectorations, vagin

2. Signes cliniques:

- a) Hypotension: pression artérielle systolique <90 mm Hg chez l'adulte
- b) Au moins deux des anomalies suivantes:
 - Insuffisance rénale (créatinine >177 µmol/l)
 - Coagulopathie: thrombocytes <100 G/l ou coagulation intravasculaire disséminée
 - Atteinte hépatique: concentrations d'ASAT, d'ALAT ou de bilirubine totale deux fois supérieures à la normale
 - Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)
 - Eruption cutanée maculo-érythémateuse généralisée
 - Nécrose des parties molles (y compris fasciite nécrosante, myosite ou gangrène)

SCTS probable: critères 1b et 2 (a et b) remplis en l'absence d'autre cause de la maladie
SCTS confirmé: critères 1a et 2 (a et b)

dans 2% des cas [39, 40]. Le pathomécanisme exact n'est pas totalement élucidé, mais on part du principe qu'en plus de l'action directe des toxines, différents mécanismes auto-immuns, la formation de complexes antigènes-anticorps et des facteurs génétiques sont impliqués. La cause de l'incidence géographique variable du RAA reste pour l'heure indéterminée. A la fois des facteurs liés à l'hôte et des facteurs de virulence sont évoqués. Le diagnostic du RAA est posé sur la base des critères de Jones révisés et comprend un examen échocardiographique et la mise en évidence obligatoire d'une infection à *S. pyogenes* préalable [41]. Pour le traitement du RAA, il convient dans la mesure du possible d'opter pour une éradication par pénicilline en plus de l'acide acétylsalicylique (attention: peut déclencher un syndrome de Reye chez les enfants), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et, dans les cas sévères, des corticoïdes. Ensuite, il est recommandé d'initier une prophylaxie secondaire par pénicilline (macrolides en deuxième choix, test des résistances nécessaire, sélection de souches résistantes possible sous traitement à long terme). La durée de la prophylaxie dépend du tableau clinique du RAA et de l'âge au moment de sa survenue [28].

Tout comme le RAA, la GNAPS survient aujourd'hui avant tout dans les pays en développement, chez des enfants de moins de 15 ans. Dans nos régions, elle est en revanche très rare et affecte avant tout les sujets âgés [42]. Une à 4 semaines après une infection à *S. pyogenes*, des symptômes néphritiques, tels qu'hypertension artérielle légère, hématurie, protéinurie, formation d'œdème et insuffisance rénale, peuvent survenir. La cause en est un dépôt de complexes immuns de certaines souches de *S. pyogenes* dites «nephritogènes» (types M 1, 4, 12, 49, 55, 57, 60) [7], qui se déposent dans les glomérules [43] et endommagent ainsi les reins. Le

diagnostic est posé sur la base du tableau clinique de néphrite avec les anomalies rénales typiques et d'une infection streptococcique préalable documentée (culture, test de diagnostic rapide du streptocoque ou titre des anticorps antistreptolysines) et il est confirmé par biopsie rénale. Contrairement au RAA, une antibiothérapie précoce ne protège pas contre le développement d'une GNAPS, il n'existe pas de thérapie spécifique et le traitement se limite à des mesures de soutien, telles que prise en charge hydro-électrolytique y compris dialyse et médicaments antihypertenseurs. Le pronostic de la GNAPS est bon chez les enfants, contrairement aux patients âgés, pour lesquels une mortalité allant jusqu'à 25% a été décrite [44].

Traitement

S. pyogenes est toujours sensible à la pénicilline et à la plupart des céphalosporines. La pénicilline est l'antibiotique de choix. Contrairement à la pénicilline, un nombre croissant de résistances aux macrolides et à la clindamycine se sont développées. En Suisse, le taux de résistance à la clindamycine est de 7%; ce taux est de 8% pour les macrolides clarithromycine et azithromycine, et de 12% pour l'érythromycine [45]. La résistance naît de la méthylation de l'ARN ribosomique 23S, codé par différents gènes *erm* («erythromycin ribosome methylase»). Il en résulte une capacité de liaison réduite des macrolides (érythromycine, clarithromycine, azithromycine), de la clindamycine et de la streptogramine à la sous-unité 23S, ce qui est décrit comme «phénomène MLS» (résistance macrolide-lincosamide-streptogramine) [46]. La pharyngite/pharyngo-amygdalite causée par *S. pyogenes* est le plus souvent une affection auto-limitante, et les abcès ainsi que le rhumatisme articulaire sont des complications rares. En Suisse, un traitement antibiotique de la pharyngite à *S. pyogenes* et de la scarlatine est actuellement recommandé (tab. 3) pour prévenir cette complication en cas de pose univoque du diagnostic (fig. 3); un effet protecteur contre le développement d'un rhumatisme articulaire a été montré en cas d'initiation de l'antibiothérapie jusqu'à 9 jours après la percée de la maladie [28]. Dans certains pays tels que la Grande-Bretagne, le traitement n'est plus recommandé, étant donné que le rhumatisme articulaire est devenu extrêmement rare et que les symptômes pathologiques de la pharyngite ne sont généralement réduits que d'1 seul jour avec le traitement. La scarlatine est toujours traitée par antibiotiques afin de prévenir les épidémies. En cas de pharyngo-amygdalite à *S. pyogenes* et de scarlatine, les écoliers sont exclus des cours jusqu'à 24 heures après l'initiation d'un traitement antibiotique adéquat [47, 48]; en l'absence de trai-

Tableau 3: Traitement de la pharyngo-amygdalite à *S. pyogenes* et de la scarlatine (adapté d'après les IDSA-Guidelines 2012 [27] et le «Pediatric Infectious Disease Group Switzerland» 2010 (PIGS) [57]). Différentes sociétés de discipline médicale considèrent un traitement de 6 ou 7 jours comme suffisant [58].

Antibiotique	Durée	
1^{er} choix		
Pénicilline	Adultes: 3x1 million d'UI par voie orale	10 jours
	Enfants <27 kg: 2x0,5 million d'UI par voie orale	10 jours
	Enfants ≥27 kg: 2x1 million d'UI par voie orale	10 jours
Amoxicilline	1x50 mg/kg PC (maximum 1 g) par voie orale	10 jours
	ou 2x25 mg/kg PC par voie orale (maximum 2x500 mg)	
Allergie à la pénicilline		
Clindamycine	Adultes 3x300 mg par voie orale, enfants 3x7 mg/kg PC par voie orale	10 jours
Clarithromycine	Adultes 2x250 mg par voie orale, enfants 2x7,5 mg/kg PC par voie orale	10 jours

PC: poids corporel.

Correspondance:

Prof. Dr méd.

Annelies S. Zinkernagel
Klinik für Infektionskrank-
heiten und Spitalhygiene
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
annelies.zinkernagel[at]
usz.ch

tement, le risque de contagion persiste pendant 14 jours. Une augmentation de la fréquence de la scarlatine est décrite en Grande-Bretagne et en Chine [49, 50], associée notamment à l'acquisition de certaines toxines.

Lorsque l'érysipèle, avant tout causé par des streptocoques, se démarque clairement d'une cellulite, une antibiothérapie empirique par pénicilline ou amoxicilline peut être mise en place. Dans la mesure où la cellulite peut également être causée par *Staphylococcus aureus*, le traitement de premier choix est l'amoxicilline/acide clavulanique. En raison de la progression clinique parfois très rapide et de la biodisponibilité orale réduite, il est fréquent que l'amoxicilline/acide clavulanique soit initialement administré par voie intraveineuse; le recours à la clindamycine se présente comme un traitement alternatif (le plus souvent par voie orale en raison de l'excellente biodisponibilité orale). Toutefois, il convient ici de noter que des résistances à la clindamycine de *S. pyogenes* s'observent aussi de plus en plus en Europe.

Dans le cas de la fasciite nécrosante et de la myosite/myonécrose, un débridement chirurgical étendu, le plus souvent multiple, avec décharge des structures vitales afin de réduire la charge bactérienne et de faire baisser la pression compartimentale doit impérativement être réalisé sans délai, en plus d'initier rapidement un traitement antibiotique. Outre la ceftriaxone à haute dose ou l'amoxicilline/acide clavulanique, il convient d'administrer en plus de la clindamycine. La

clindamycine inhibe la synthèse protéique bactérienne et réduit ainsi la production de facteurs de virulence et de toxines par les bactéries. Contrairement aux antibiotiques bêta-lactames, elle possède également un effet inhibiteur sur les bactéries en phase de croissance stationnaire et en cas de charge bactérienne élevée («effet Eagle») [51–53]. En outre, l'administration intraveineuse d'immunoglobulines (IGIV) pendant 3 jours fait l'objet de discussions. Il a récemment été montré que les patients atteints d'infections invasives à *S. pyogenes* ont un faible titre anti-SLO. Après traitement par IGIV, le nombre de patients ayant des anticorps anti-SLO a augmenté de manière significative [59]. Etant donné que l'efficacité n'a jusqu'à présent pas pu être démontrée de façon concluante dans les études cliniques, l'indication est soumise à des discussions controversées et les IGIV ne sont pas administrées dans tous les pays [54].

Le traitement antimicrobien du SCTS est le même qu'en cas de fasciite nécrosante (antibiotiques bêta-lactames, clindamycine et IGIV) et il est essentiel de détecter le plus tôt possible une potentielle infection sous-jacente, telle qu'une fasciite nécrosante ou une myosite, et de procéder à un débridement chirurgical sans délai. Par ailleurs, les mesures de médecine intensive se trouvent au premier plan dans le traitement du choc toxique causé par la tempête cytokinique [55].

En raison de leur contagiosité élevée, la pharyngo-amygdalite et la scarlatine chez l'enfant ainsi que les pneumonies et les infections cutanées et des tissus mous étendues doivent faire l'objet d'un isolement à l'hôpital jusqu'à 24 heures après le début du traitement [56].

Remerciement

Nous souhaitons remercier le Docteur Daniel Oertle pour l'image de la pharyngo-amygdalite.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Littérature recommandée

- Cole JN, Barnett TC, Nizet V, Walker MJ. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(10):724–36.
- Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):847–52.
- Low DE. Toxic shock syndrome: major advances in pathogenesis, but not treatment. *Crit Care Clin*. 2013;29(3):651–75.
- Andreoni F, Zürcher C, Tarnutzer A, Schilcher K, Neff A, Keller N, et al. Clindamycin Affects Group A Streptococcus Virulence Factors and Improves Clinical Outcome. *J Infect Dis*. 2017;215(2):269–77.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1279–82.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch.

L'essentiel pour la pratique

- La pharyngo-amygdalite à *Streptococcus pyogenes* se limite au tractus respiratoire supérieur («maladie à un étage»), contrairement aux infections virales qui touchent d'autres «étages» («maladie à plusieurs étages»).
- Le diagnostic de la pharyngo-amygdalite est avant tout clinique et doit être confirmé par la mise en évidence microbiologique de l'agent pathogène, car un traitement antimicrobien est indiqué en cas de pharyngo-amygdalite à *S. pyogenes*. Les tests microbiologiques, tels que la mise en culture ou le test de diagnostic rapide du streptocoque, ne permettent pas de faire la distinction entre colonisation et infection.
- La pharyngo-amygdalite comme la scarlatine sont hautement infectieuses, raison pour laquelle un délai de 24 heures après le début du traitement antibiotique doit être respecté avant que les écoliers puissent à nouveau fréquenter les institutions publiques, telles que jardins d'enfants, écoles ou crèches.
- La fasciite nécrosante est une infection potentiellement fatale. Elle s'accompagne souvent d'une douleur extrêmement intense («pain out of proportion»). Une pose rapide du diagnostic suivie immédiatement d'un traitement combiné à la fois chirurgical et antibiotique avec un antibiotique bêta-lactame et la clindamycine est essentielle pour le succès du traitement.