

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ 8 MAI 1945 GUELMA

FACULTE DES SCIENCES ET DE L'INGENIERIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité : Biologie cellulaire et moléculaire

Option: Immunologie Approfondie

**Thème : Etude des réactions inflammatoires dues aux infections
par les streptocoques**

Présenté par : GNANGNON Edjrossé Justin

SAWADOGO Abraham

Membre de jury :

Président : BENOUARETH Djamel Eddine (Pr)

Université 8 Mai 1945-Guelma

Examineur : DJEKOUN Mohamed (MAA)

Université 8 Mai 1945-Guelma

Encadreur : HOUHAMDI Moussa (Pr)

Université 8 Mai 1945-Guelma

Juin 2010

Remerciements

Nos sincères remerciements s'adressent :

- ✓ *Au tout Puissant qui nous a créé et donné la force et le courage d'étudier ;*
- ✓ *Au Pr HOUHAMDJI Moussa, notre encadreur pour ses conseils et sa volonté de nous aider à bien mener ce travail à terme ;*
- ✓ *Au Pr BENOUARETH Djamel Eddine notre président de jury*
- ✓ *A Mr DJEKOUN Mohamed en tant qu'examineur*
- ✓ *Au Dr BENTORKI pour son soutien*
- ✓ *A tous les enseignants du département de biologie de Guelma pour nous avoir transmis leurs connaissances.*

Merci à vous tous et toutes !

Dédicace

- A mes très chers parents, qui m'ont donné vie et qui m'accompagnent inlassablement dans le bonheur et le malheur
- A mes chers frères et sœurs (Mariette, Honoré, Florence, Jean, Aimée, Judicaël)
- A mon cousin Dr SAWADOGO Charles
- A Mon oncle ZORE Alidou
- A mon binôme et meilleur ami GNANGNON Edjrossé Justin dit inspecteur
- A ma chère compatriote, OUEDRAOGO Mireille (mimi), qui par son être m'a enseigné beaucoup sur la vie.
- A mes compatriotes, (Richard, Boly, Moctar, Soré,) qui par leurs blagues m'ont appris la beauté de l'humour.
- A Maïga, Estelle, Stéphanic, Fatim, Louré, Kader, Robert, Sidi Moctar, Jessica, Agnes, Sali
- A Samuel SEREME du CNRFP pour sa bonne volonté
- A mes ami(es) d'Algérie : Didier(le concret), Daniel (dany), Dri-ballon, Moussa, Johnson, Junior, Roméo, Fety, Garba, Ouologuem, Sidiman, Salass, Elamine, Chérif, Wilfried (Sasuké), Andy, Sabine, Prince, Djibril, Cheick, Djialil, Adama, Rima, Karim....
- A mes oncles, tantes, cousins, cousines, et amis qui m'ont encouragé et soutenu sur le chemin de la réussite
- A tous ceux qui, de près ou de loin m'ont aidé à surmonter les difficultés de la vie.

Je vous dédie ce travail

Abraham

Dédicace

- A ma très chère MERE pour son amour éternel et sa tendresse.
- A mon très cher PERE pour ses conseils et son sacrifice.
- A mes chers frères et sœurs (Alexis, Emmanuel, Gloria, Suzane)
- A Mon oncle Claude
- A mon meilleur ami SAWADOGO Abraham dit Docteur en lecture
- A mes compatriotes et amis, qui par leurs compagnies m'ont appris l'acceptation de l'autre au-delà de ses différences : Daniel HOUNKANLI le Benguis (dany), fadimata Walet Ansary , MESTIRI , Faty, Boubacar, stéphanie, Jéssica, Estel, Ballo, Adama TRAORE dit Nos, Adamou, Mireille, Djibi, Prince, Loré, Cheick, Maiga, Soré, Boly, Moctar, Bad Boy, Chcick, Didier (le concret), Dri- ballon, Moussa, Johnson, Junior, Roméo, Fety, Garba, Ouologuem, Salas, Chérif, Wilfried (sasuké), Andy, Sabine, Rima, Djalil, Patco, sidy, Bruno, Koné, Alex dit Lexus et tant d'autres.....
- A tout mes collègues de la promotion 2010
- A tous ceux qui, de près ou de loin contribuent à ma réussite;

Je vous dédie ce modeste travail

Justin

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

PARTIE I : NOTIONS FONDAMENTALES

Chapitre I : LE SYSTEME IMMUNITAIRE ET REACTIONS INFLAMMATOIRES

I-1. Le Système immunitaire	2
I-1.1. Définition.....	2
I-1.2. Les cellules intervenant dans l'inflammation.....	2
I-1.2.1. Les cellules sanguines circulantes	3
I-1.2.2. Les cellules résidentes tissulaires.....	7
I-2. Réactions inflammatoires	9
I-2.1. Définitions	9
I-2.2. Les facteurs pouvant provoquer une inflammation.....	11
I-2.3. Les mécanismes.....	12
I-2.3.1. Phase d'initiation	13
I-2.3.2. Phase d'amplification.....	15
I-a. Rôle des cellules.....	15
I-a.1. Les molécules d'adhérence.....	15
I-a.2. Les facteurs chimiotactiques.....	16
I-a.3. Activation des cellules.....	17
I-b. Rôle des médiateurs.....	18
I-b.1. Les médiateurs préformés.....	18
I-b.1.1. Les amines vasoactives.....	18
I-b.1.2. Les protéases.....	18
I-b.1.3. Les protéines des granules des polynucléaires.....	19

1-b.2. Les médiateurs néoformés.....	20
1-b.2.1. Les chémokines et les cytokines.....	20
1-b.2.2. Les médiateurs lipidiques.....	22
1-b.2.3. Les radicaux libres oxygénés et nitrés.....	23
1-2.3.3. Phase de réparation.....	24
1-a. Réponse adaptée : cicatrisation d'une plaie.....	24
1-b. réponse inadaptée.....	25
1-b.1. Amplification non contrôlée de la réponse inflammatoire.....	25
1-b.2. Résolution partielle.....	25

Chapitre II : LES STREPTOCOQUES ET LEURS POUVOIRS PATHOGENES

II-1. Définition.....	26
II-2. Structure.....	26
II-3. Classification.....	28
II-4. Caractéristiques des substances antigéniques.....	29
II-4.1. Hémolysines (streptolysines ou toxines cytolytiques).....	29
II-a. Streptolysines O (SLO).....	29
II-b. Streptolysines S (SLS).....	30
II-4.2. Les streptodornases B (Dnase B).....	30
II-4.3. Toxines érytrogènes.....	31
II-4.4. Streptokinases K (SK).....	32
II-4.5. Hyaluronidases (HY).....	32
II-5. Description des antigènes de structure.....	32
II-5.1. La capsule.....	33
II-5.2. La paroi cellulaire.....	33
II-5.3. La protéine T.....	33
II-5.4. La protéine M.....	33
II-5.5. Le polysaccharide A.....	34
II-6. Transmission.....	34
II-7. Interaction entre l'hôte et le pathogène.....	35
II-7.1. Adhérence et colonisation.....	35
II-7.2. Invasion intracellulaire.....	37
II-7.3. Réponse de l'hôte à l'infection : opsonisation et phagocytose.....	38
II-8. Pouvoir pathogène sur l'hôte.....	39

II-9. Infections à streptocoque du groupe A.....	40
II-9.1. Les infections de la sphère rhino-pharyngée.....	40
II-9.1.1 La scarlatine.....	41
II-9.1.2 L'érysipèle.....	41
II-9.2. Les infections et suppurations cutanées.....	42
II-9.2.1 L'impétigo streptococcique.....	42
II-9.3. Les autres infections locales ou générales.....	43
II-9.4. Les infections post-streptococciques.....	43
II-9.4.1. Le rhumatisme articulaire aigu.....	43
II-9.4.2. La chorée de Sydenham (la danse de saint Guy).....	43
II-9.4.3. La glomérulonéphrite aigu.....	44

PARTIE II : METHODES DE DIAGNOSTIC ET APPROCHES THERAPEUTIQUES

Chapitre I : RECHERCHE ET IDENTIFICATION DES STREPTOCOQUES

I-1. Les prélèvements.....	45
I- 1.1. Prélèvement de gorge.....	45
I-1.2. Prélèvement urinaire.....	45
I-1.3. Prélèvement de LCR ou ponction lombaire.....	45
I 1.4. Prélèvement de sang.....	46
I-1. 5. Prélèvement vaginal.....	46
I-1.6. Prélèvement d'oreille.....	46
I-2. Examen bactériologique.....	47
I-2.1. Aspect macroscopique.....	47
I-2.2. Aspect microscopique.....	47
I-a. Coloration Gram.....	47
I-2.3. Les caractères biochimiques spécifiques.....	48
I-a. Recherche de catalase.....	48
I-b. Recherche de l'oxydase.....	48
I-c. Dégradation de l'esculine.....	49
I-2.4. La sensibilité vis-à-vis de l'optochine et de la bacitracine.....	50
I-2.5. L'antibiogramme.....	50
I-3. Sérologie.....	52
I-3.1. Sérogroupage.....	52
I-3.2. Recherche d'ASLO.....	52

Chapitre II : DIAGNOSTICS ET TRAITEMENTS D'UNE INFLAMMATION

II-1. Les signes d'une inflammation.....	54
II-1.1. Les signes cliniques.....	54
II-a. les signes locaux	54
II-b. Les signes généraux.....	55
II-1.2. Les signes biologiques	56
II-2. Approches thérapeutiques.....	57
II-2.1. Action sur les cytokines	57
II-2.2. Effets de glucocorticoïdes.....	59
II-2.3. L'action sur les médiateurs lipidiques.....	60
Conclusion.....	61
Résumé en Français	
Résumé en Anglais	
Références bibliographiques	

Produced with ScanTopDF

LISTE DES ABREVIATIONS

CSF: Colony stimulating factor

EGF: Endothelium growth factor

EP: Electrophorèse des protéines

FC: Fragment C

G-CSF: Granulocyte colony stimulating factor

GM-CSF: Granulocyte Monocyte colony stimulating factor

GNA: Glomérulonéphrite

HLA: Human leukocyte antigen

HY: Hyaluronidase

ICAM: Intra-cellular adhesion molecule

IFN: Interféron

Ig: Immunoglobuline

IL: Interleukine

LCR: Liquide céphalo-rachidien

LT : Lymphocyte T

LTB4 : Leucotriènes B4

LTA: Lipoteichoic acid

M-CSF: Monocyte colony stimulating factor

MGG: May-Grunwald-Giemsa

MMPs: Métalloprotéases

NK: Natural killer

PAF: Platelet activating factor

PDGF: Platelet derived growth factor

PG: Prostaglandine

Liste des abréviations

PNN: Polynuclear neutrophile

RAA: Rhumatisme articulaire aigue

SBHA: Streptocoque bêta Hémostyrique du Groupe A

SLO: Streptolysine O

SLS: Streptolysine S

SK: Streptokinase

TE: Toxine érythroène

TNF: Tumor necrosis factor

TGF: Transforming growth factor

TXA: Thromboxanes

VCAM: Vascular cell adhesion molecule

VEGF: Vascular endothelium growth factor

VS: Vitesse de sedimentation

Produced with ScanTOPDF

LISTE DES FIGURES

N°	TITRE	PAGE
01	Aspect des neutrophiles au microscope optique (coloration MGG)	3
02	Aspect des monocytes au microscope optique (coloration MGG)	4
03	Aspect des éosinophiles au microscope optique (coloration MGG)	5
04	Aspect des basophiles au microscope optique (coloration MGG)	5
05	Aspect de l'endothélium vasculaire	8
06	Phase vasculaire de la réponse inflammatoire initiation	14
07	La phase cellulaire de la réponse inflammatoire (amplification) Recrutement et pré-activation des cellules inflammatoires	16
08	Le phénomène de la diapédèse	17
09	La phase cellulaire de la réponse inflammatoire	18
10	Les médiateurs, cytokines et chimiokines	21
11	Cytokines et réponse inflammatoire	22
12	Les médiateurs lipidiques	23
13	Aspect des streptocoques vus au microscope optique	26
14	La structure des streptocoques	27
15	Types d'hémolyse des streptocoques à la gélose au sang frais	28
16	Cinétique des anticorps au cours de l'infection à streptocoque du groupe A	31
17	Invasion intracellulaire	30
18	Opsonisation des streptocoques de groupe A	39
19	schéma d'une scarlatine	41
20	Lésions d'impétigo à type de placard érosif érythémateux recouvert de croûtes jaunâtres	42
21	Aspect macroscopique des colonies β hémolytiques	47
22	Dégradation de l'esculine	49
23	La sensibilité vis-à-vis de l'Optochine et de la Bacitracine	50
24	Un antibiogramme	51
25	Les mécanismes de la réaction locale aigue ou chronique (exemple d'une plaie)	55
26	Action sur les cytokines pro-inflammatoire	58
27	Action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes	59

LISTE DES TABLEAUX

N°	TABLEAU	PAGE
01	Les cellules intervenant dans l'inflammation	2
02	Les adhésines des streptocoques du groupe A et leur récepteur de la cellule hôte	37

Produced with ScanTOPDF

INTRODUCTION

Produced with ScantOPDF

Introduction

Nous vivons dans un environnement hostile dans lequel se trouvent de nombreux micro-organismes pathogènes. Ces derniers développent bon nombres de stratégies afin de pénétrer et de coloniser notre organisme ; s'ils y arrivent, ceux-ci peuvent provoquer diverses maladies. Alors, pour résister à ces corps étrangers, l'organisme humain dispose d'un système de défense appelé système immunitaire.

En plus de la barrière cutanéomuqueuse, l'organisme dispose du système immunitaire qui agit selon deux principaux mécanismes : le premier concerne la réponse innée, dans laquelle se déroule la majorité des réactions inflammatoires, objet de notre étude ; et le second étant la réponse adaptative.

Parmi les micro-organismes pouvant infecter l'homme, figurent les streptocoques qui sont des bactéries pathogènes mais aussi commensales de la flore Oro-pharyngée. Ceux du groupe A sont strictement humains et étant parmi les plus virulents, ils colonisent préférentiellement la muqueuse buccale et de la peau.

Notre travail est alors de faire une étude théorique sur l'interaction entre ces streptocoques et le système immunitaire, ainsi que les réactions inflammatoires pouvant résulter de cette interaction ; enfin nous allons tenter de présenter quelques méthodes de diagnostics et approches thérapeutiques.

PARTIE I

LES NOTIONS FONDAMENTALES

Chapitre I

Le système immunitaire et réactions inflammatoires

Chapitre I : Le système immunitaire et réactions inflammatoires**I-1- Le système immunitaire****I-1-1- Définition**

D'après le National Institute of Allergy and Infectious Diseases of U.S.A: « Le système immunitaire est un réseau de cellules, tissus, et organes qui fonctionnent ensemble pour défendre le corps humain contre les attaques des envahisseurs étrangers. Ce sont principalement les germes microbiens, capables de causer des infections dans l'organisme; ces germes peuvent être des Bactéries (Streptocoques), des Virus, des Parasites et ou des champignons » [1].

Cette fonction défensive est réalisée par les leucocytes (globules blancs) et par un certain nombre de cellules accessoires. (Male, 2005)

Le corps humain procure un environnement idéal pour beaucoup de microbes, raison pour laquelle ils essayent d'y pénétrer de force. Alors le système immunitaire a pour rôle de les empêcher de pénétrer et s'il échoue, il doit les chercher, les trouver et les éliminer. [1]

I-1-2- Les cellules intervenant dans l'inflammation

Les cellules qui interviennent dans les mécanismes de l'inflammation sont à la fois des cellules circulantes qui migrent vers le tissu interstitiel et des cellules résidentes des tissus interstitiels (Tab.1).

Tableau.01 : Les cellules intervenant dans l'inflammation [2]

Les cellules sanguines circulantes	Cellules résidentes tissulaires
Polynucléaires neutrophiles (PNN)	Macrophages
Monocytes	Histiocytes
Polynucléaires éosinophiles	Mastocytes
Basophiles	Cellules endothéliales
Plaquettes	Fibroblastes
Lymphocytes (LT)	
Plasmocytes	
Natural Killer (NK)	

I-1-2-1-Les cellules sanguines circulantes

✓ Les Polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles ou granulocytes neutrophiles (PNN ou simplement « les neutrophiles ») sont des cellules sanguines appartenant à la lignée blanche (leucocytes), qui ont donc un rôle dans le système immunitaire. [3]

La production des polynucléaires est médullaire à partir des cellules souches pluripotentes. Leur maturation et leur prolifération est contrôlée principalement par deux cytokines : GM-CSF et G-CSF. Il existe une production basale de PNN, production qui augmente en cas de besoin. La maturation des PNN nécessite environ 5 jours et la durée de vie d'un PNN est de deux jours. Leur action dans l'inflammation s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs de surface [2] :

- Différents récepteurs chimiotactiques (pour LTB₄, C5a) : L'activation de ces récepteurs génère la migration des PNN vers le site de l'inflammation mais aussi la production de radicaux libres oxygénés et l'expression de molécules d'adhésion.
- Récepteurs pour les opsonines : récepteurs R_{Fc} pour le fragment Fc des IgG, récepteurs pour les fragments du complément activé
- Récepteurs pour les molécules d'adhésion des cellules endothéliales.

Une fois activés, les PNN synthétisent des produits d'abord stockés dans des granules primaires (lysosomes) ou secondaires, puis libérés soit à l'intérieur même de la cellule et agissant sur les substances phagocytées, soit dans le milieu extra-cellulaire. Ces produits sont nombreux: myéloperoxydase, protéinase-3, collagénase, lactoferrine, PAF, eicosanoïdes (LTB₄...), radicaux libres oxygénés...

A partir d'une coloration au MGG, nous pouvons bien identifier les polynucléaires neutrophiles (fig.01).

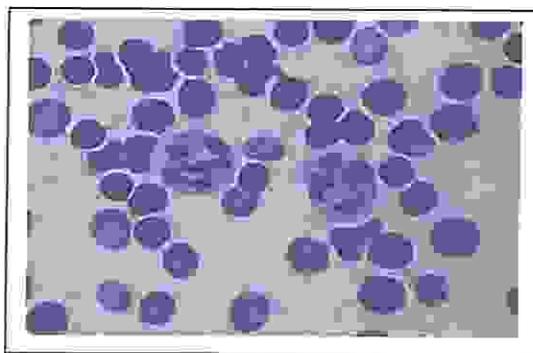


Figure 01 : Aspect des neutrophiles au microscope optique (coloration MGG). [3]

✓ Les monocytes et les macrophages

Monocytes, macrophages circulants et macrophages tissulaires constituent le système des phagocytes mononucléés. Toutes ces cellules dérivent des monocytes circulants d'origine médullaire. Les monocytes ont une durée de vie courte : environ 24 heures, à l'inverse, les macrophages tissulaires ont une durée de vie longue : 2 à 4 mois. De nombreuses situations engendrent l'activation des macrophages : rencontre avec un microorganisme, avec une particule inerte, avec un produit de dégradation tissulaire ou liaison avec un ligand naturel pour un de leurs récepteurs : anticorps (fixation par leur Fc), facteurs de croissance (CSF, M-CSF, GM-CSF), cytokines (IL1, IL6, IL10, TNF α , Interférons), parathormone... [2]

L'activation des macrophages a pour conséquences [2] :

- la phagocytose, qui est un processus beaucoup plus lent que celle des polynucléaires neutrophiles. La digestion du matériel phagocyté est souvent incomplète et des peptides sont apprêtés dans les phagosomes et les phagolysosomes pour être ultérieurement présentés aux lymphocytes T par des molécules HLA de classe II exprimés à la surface de la cellule.
- la libération de nombreux produits de sécrétion intervenant dans les mécanismes de l'inflammation : enzymes, cytokines, composants du complément, radicaux libres...

Au microscope optique les monocytes apparaissent bien visibles après coloration au MGG, la fig.02 l'illustre bien.

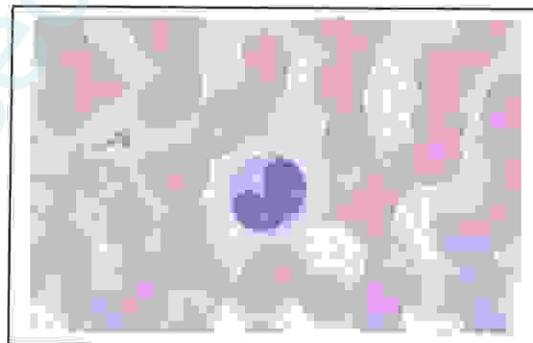


Figure 02 : Aspect des monocytes au microscope optique (coloration MGG). [4]

✓ Les Polynucléaires éosinophiles

Les granulocytes éosinophiles ou polynucléaires éosinophiles (ou plus simplement « éosinophiles ») sont des cellules sanguines de la lignée blanche (ou leucocytes) [3]. Elles agissent au cours des phénomènes allergiques mais aussi au cours des processus inflammatoires. Activées alors par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de médiateurs de l'inflammation, ils produisent à leur tour différentes molécules favorisant l'inflammation : éicosanoïdes, PAF, phospholipase, cytokines (IL1, TNF α ...). [2]

Après coloration au MGG, on peut observer la figure suivante :

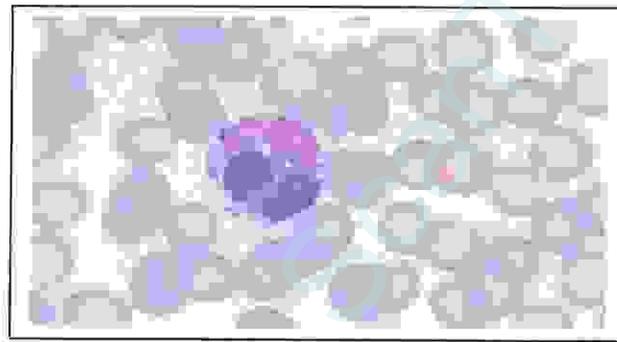


Figure 03 : Aspect des éosinophiles au microscope optique (coloration MGG). [4]

✓ Basophiles

Les basophiles sont des cellules circulantes, ont à leur surface des récepteurs de haute affinité pour le Fc des IgE. Ils sont capables de libérer plusieurs médiateurs importants de la réaction immuno-allergique et inflammatoire : histamine, sérotonine, leucotriène, PAF.

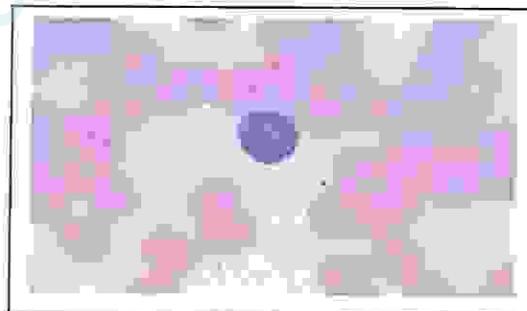


Figure 04 : Aspect des basophiles au microscope optique (coloration MGG). [4]

✓ Les plaquettes

La fonction principale des plaquettes, ou thrombocytes, est de faire cesser l'écoulement du sang par les plaies (hémostase). A cette fin, elles s'agglutinent et libèrent des facteurs favorisant la coagulation du sang. On trouve parmi elles la sérotonine, qui réduit le diamètre des vaisseaux lésés et ralentit le flux sanguin, et la fibrine qui capture les cellules et donne lieu à la coagulation. Même si les plaquettes sont en apparence plutôt rondes, ce ne sont pas de véritables cellules. Dans les frottis colorés au Giemsa, elles prennent une couleur pourpre intense. [4]

✓ Les lymphocytes

Les lymphocytes interviennent principalement dans les mécanismes de l'immunité adaptative, mais ils participent à la réaction inflammatoire par leur production de différentes cytokines. [2]

✓ Plasmocytes

Au cours de la réaction immunitaire humorale les cellules B se transforment en plasmocytes, ces plasmocytes sécrètent des anticorps qui peuvent jouer un rôle essentiel dans les réactions inflammatoires à mastocytes, basophiles et éosinophiles.

✓ Natural killer (NK cell)

Également appelés cellules NK, les lymphocytes NK sont des cellules dont le mode d'action n'est pas spécifique : ils peuvent détruire n'importe quelle cellule tumorale. Ils portent des récepteurs capables de reconnaître les molécules de surface que portent les cellules tumorales. Leur mode d'action est proche de celui des lymphocytes T-CD8. Ils sécrètent notamment des perforines qui s'insèrent dans la membrane de la cellule à supprimer, qui est tuée par lyse osmotique [5]. Au cours de la destruction de cellules infectées les Natural Killer sécrètent aussi l'IFN- γ qui a un effet pro-inflammatoire dans les réponses immunes.

I-1-2-2- Les cellules résidentes tissulaires

✓ Mastocytes

Les mastocytes sont des cellules qui ont à leur surface des récepteurs de haute affinité pour le Fc des IgE. Ils sont capables de libérer plusieurs médiateurs importants de la réaction immuno-allergique et inflammatoire : histamine, sérotonine, leucotriène, PAF. [2]

✓ Les cellules endothéliales

Les cellules de l'endothélium des vaisseaux de petit et moyen calibre jouent un rôle actif important au cours de l'inflammation [2] :

- L'état de jonction des cellules entre elles et avec la matrice extra-cellulaire contrôle le passage des liquides et des macromolécules de l'espace intra-vasculaire vers les tissus interstitiels. Cet état de jonction fait intervenir de nombreuses protéines transmembranaires ou intra-cellulaires : protéines du cytosquelette, intégrines de surface.

- Le tonus vasculaire et la vasomotricité sont assurés par les fibres musculaires lisses de la paroi des vaisseaux et sont régulés par des molécules produites par les cellules endothéliales elles-mêmes. Ces molécules favorisent soit la vasoconstriction (endothéline-1, thromboxanes A₂) soit la vasodilatation (NO). La production de ces molécules vasoactives est elle-même soumise à l'action de différents médiateurs de l'inflammation : thrombine, bradykinine, histamine, éicosanoïdes, cytokines et facteurs de croissance (IL1, TNF, TGF β , PDGF, EGF...).

- Leur production à la fois de molécules prothrombiniques (facteur VIII, PAF, TXA₂, facteur V...) et de molécules anti-thrombotiques (NO, thrombomoduline, protéine S, activateurs du plasminogène...) permet le contrôle de l'équilibre fibrinogenèse/fibrinolyse. De plus les cellules endothéliales sont capables de lier et d'activer certains facteurs plasmatiques de la coagulation (facteur IX, X, XII, facteur tissulaire...).

- La migration des leucocytes de l'espace vasculaire vers les espaces interstitiels est modulée par leur sécrétion de chimiokines : IL8, IL10...

- Les cellules endothéliales expriment à leur surface des molécules d'adhésion qui interviennent dans la diapédèse : sélectines E et P, ICAM-1, VCAM-1...

- Elles participent aux phénomènes de réparation post-inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases.

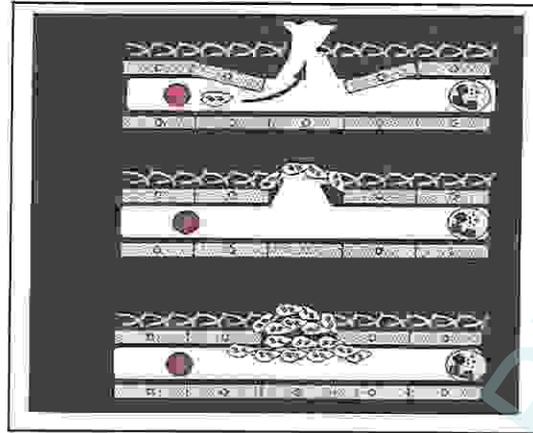


Figure 05 : Aspect de l'endothélium vasculaire. [5]

✓ **Les fibroblastes**

Les fibroblastes de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase, cathepsines, sérine protéase... Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice : collagènes; protéoglycanes, fibronectine... [2]

✓ **Histiocytes**

Aussi appelé spongiocyte, c'est une cellule de taille importante faisant partie du système immunitaire. C'est un macrophage du tissu conjonctif (tissu de soutien, remplissage) qui dérive de la moelle osseuse. [3]

Au départ, les monocytes immatures passent la barrière moelle/sang. Après un court séjour dans le sang, ils traversent la barrière endothéliale pour migrer dans un organe. Là, ils se différencient en histiocytes qui vont entrer dans la constitution du système réticulo-histiocytaire. [3]

I-2-Réactions inflammatoires

I-2-1- Définitions

La réaction inflammatoire est la réponse à une agression d'origine exogène (cause infectieuse, traumatique) ou endogène (cause immunologique, par exemple une réaction d'hypersensibilité ou une autre cause, par exemple le syndrome d'ischémie). (Revillard, 2001)

La réaction inflammatoire est une composante de la réponse immune. Elle est impliquée dans l'immunité naturelle en réponse à un signal de danger. Elle favorise ainsi l'induction de la réponse immune spécifique. C'est, par exemple, le rôle des adjuvants dans les vaccins qui, en créant une réaction inflammatoire, favorisent les réponses spécifiques. [5]

La réaction inflammatoire est, le plus souvent, une réponse adaptée strictement contrôlée par de multiples systèmes régulateurs. Elle est généralement protectrice en participant aux processus de défense naturelle et à la réparation des tissus lésés. Si la réponse inflammatoire est inadaptée ou mal contrôlée ; elle peut devenir agressive. (Revillard, 2001)

Elle peut être :

○ **Aiguë ou suraiguë (quelques minutes à quelques heures)**

Elle est connue depuis fort longtemps et ses signes cardinaux ont été décrits au tout début de notre ère dans les traités de médecine grecque : « Rubor et Tumor cum Calore et Dolore », [2]

Elle relève de causes variées : traumatismes, infections, réactions à des substances inertes irritatives endogènes ou exogènes, agents physiques... Elle évolue en 3 phases [2] :

- la phase vasculaire débute par une vasoconstriction réflexe locale de courte durée suivie d'une vasodilatation des vaisseaux de moyen et petit calibre. La viscosité sanguine augmente. Puis, apparaît la margination des leucocytes dont l'adhérence aux cellules endothéliales précède la diapédèse. Il se produit une augmentation locale de la perméabilité vasculaire avec transsudation plasmatique, œdème et fibrinof ormation locale.

- la phase cellulaire correspond à l'afflux extravasculaire des leucocytes. Elle débute avec les polynucléaires neutrophiles, suivis dans un second temps par les cellules

mononucléées, principalement les macrophages. Phagocytose et libération d'enzymes hydrolytiques des polynucléaires permettent la destruction de l'agent pathogène. Les macrophages permettent le nettoyage du foyer inflammatoire et l'élimination des débris cellulaires et tissulaires.

- la phase de résolution au cours de laquelle l'apoptose des polynucléaires joue un rôle important dans la terminaison de la réaction inflammatoire.

Au cours de l'inflammation aiguë, le système immunitaire intervient peu. Comme exemple on peut citer les états infectieux sévères, les pancréatites aiguës, les brûlures, les formes graves d'ischémie-reperfusion. (Revillard, 2001)

◦ Chronique (semaines, années)

L'inflammation chronique correspond à un échec de l'inflammation aiguë. La persistance de l'inflammation va être responsable de séquelles anatomiques et fonctionnelles qui font la gravité des maladies inflammatoires chroniques.

Le mécanisme de la chronicité n'est pas toujours compris. Il peut s'agir de la persistance de la substance pathogène. Mais il est aussi possible que cette inflammation se perpétue en l'absence de tout agent pathogène. [2]

L'inflammation chronique diffère de l'inflammation aiguë [2] :

- les phénomènes vasculaires et cellulaires coexistent tout au long de son évolution.
- si les polynucléaires jouent un rôle essentiel dans la réaction inflammatoire aiguë, ce sont les macrophages qui sont au centre de la réaction inflammatoire chronique.
- les lymphocytes et les plasmocytes sont fréquemment présents, surtout s'il existe une cause immunitaire à l'inflammation chronique.
- rapidement, le tissu conjonctif est détruit localement, remplacé par un tissu fibroinflammatoire riche en collagène.
- la phase de réparation fait intervenir des fibroblastes à l'origine d'un tissu cicatriciel fibreux n'ayant pas les propriétés du tissu initial.

C'est cette réaction inflammatoire qui accompagne de nombreuses grandes pathologies chroniques. La chronicité de l'inflammation et sa localisation à plusieurs organes est à l'origine du concept des maladies systémiques, maladies au cours desquelles l'auto-immunité joue un rôle important dans l'entretien de l'inflammation : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde... [2]

Les maladies inflammatoires chroniques sont la 3^{ème} cause de mortalité, après les affections cardiovasculaires et les cancers ; et une des premières causes de morbidité dans les « pays développés ». (Revillard, 2001)

1-2-2-Les facteurs pouvant provoquer une inflammation

Nous vivons dans un environnement agressif vis-à-vis de notre organisme, cet environnement contient des éléments pouvant créer des brèches dans notre organisme et ainsi permettre à certains agents infectieux d'y pénétrer. Mais notons que la cause des inflammations n'est pas due seulement à des agents infectieux.

Les agressions peuvent être d'origines :

➤ Endogènes

Les agressions endogènes sont des agressions dont les causes sont intrinsèques à l'organisme ; par exemple immunologique, c'est le cas typique des réactions d'hypersensibilités.

Dans les réactions d'hypersensibilités, certains types de molécules inoffensives déclenchent une réponse immunitaire adaptative et le développement de mémoire immunologique chez des sujets prédisposés. A la suite d'expositions successives à ces antigènes, le mémoire immunitaire produit une inflammation et des lésions tissulaires qui au mieux se limitent à une menace pour la vie. Les antigènes de l'environnement qui déclenchent ces réactions sont appelés allergènes. (Revillard, 2001)

➤ Exogènes

Par exemple les agents infectieux tels que :

- Les Virus (Virus de l'hépatite B, Virus de la Vaccine...)
- Les Champignons (*Candida albicans*, *Aspergillus*...)
- Les Parasites (*Entamoeba histolytica*, *Schistosoma*...)
- Les Bactéries (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*...)

Ils existent trois espèces de streptocoques, notamment les espèces saprophytes, les espèces commensales et les espèces pathogènes. Notre étude portera sur les espèces pathogènes ; parmi les espèces pathogènes on distingue le *Streptococcus pyogenes*, du groupe A, qui est à l'origine d'une forme minoritaire d'angines rouges (la majorité est d'origine virale), d'infections cutanées (impétigo), d'abcès, d'infections broncho-pulmonaires... Les angines à streptocoque A peuvent être associées à la scarlatine : elles

peuvent également évoluer vers des complications comme le rhumatisme articulaire aigu (RAA) si la maladie n'a pas été traitée étant jeune. (Revillard, 2001)

Aussi le *Streptococcus pneumoniae* (ou pneumocoque) est un des principaux responsables de mortalité d'origine infectieuse dans les pays industrialisés. Il est aussi fréquemment responsable d'otites et de sinusites qui peuvent évoluer vers des formes de méningites purulentes. Le pneumocoque est particulièrement dangereux pour les personnes âgées, les nourrissons et nouveau-nés chez lesquels il provoque des infections broncho-pulmonaires débouchant sur des complications de la respiration parfois fatales.

I-2-3- Les mécanismes

Trois séquences d'événements complexes et enchevêtrées composent la réponse inflammatoire :

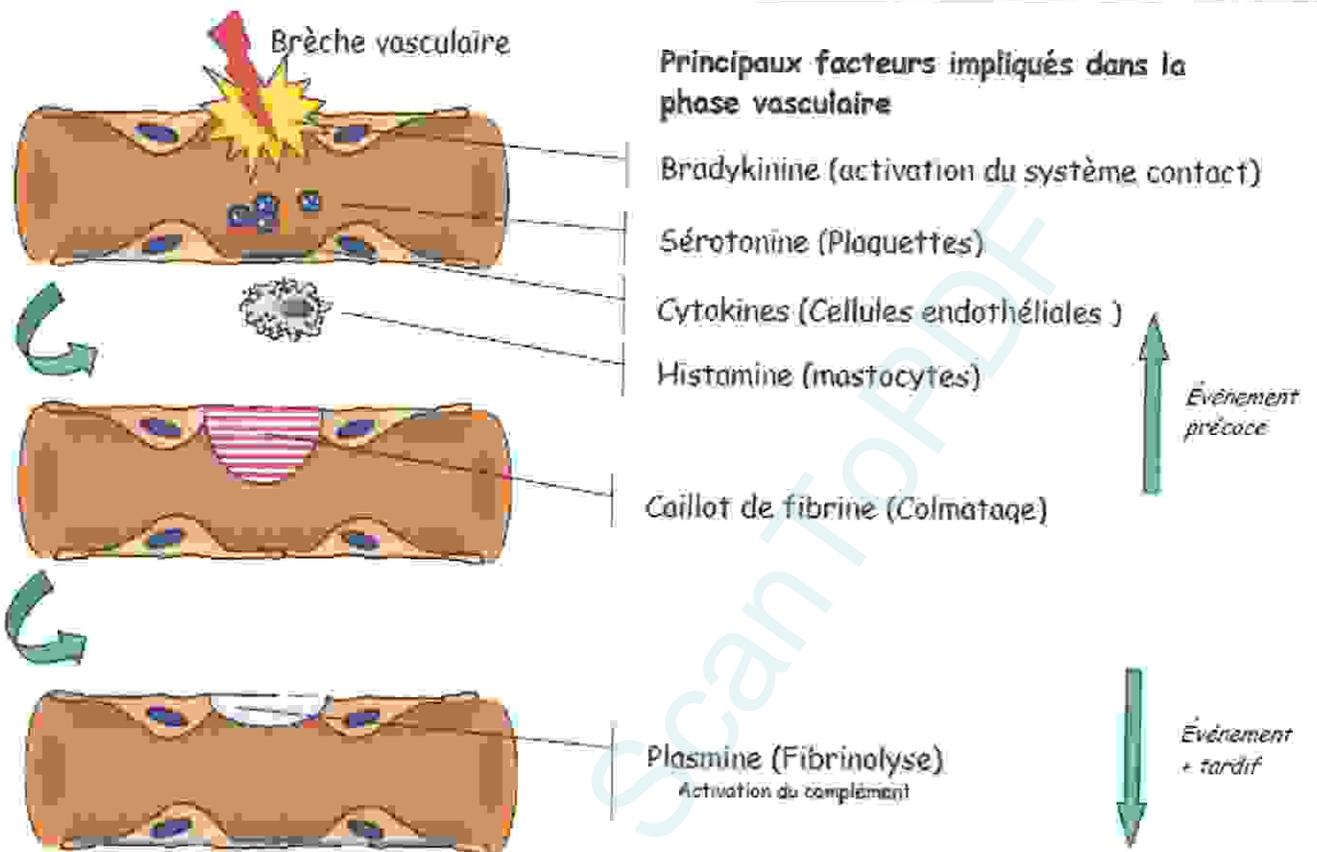
- Une phase d'initiation qui fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène et qui met en jeu des effecteurs primaires.
- Une phase d'amplification avec la mobilisation et l'activation d'effecteurs secondaires.
- Une phase de résolution et de réparation qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé.

Ces trois phases mettent en action différents systèmes d'adaptation (le système immunitaire, le système neuroendocrinien) et impliquent de multiples médiateurs. La nature du développement de chacune de ces trois phases et la nature des effecteurs primaires et secondaires impliqués (cellules résidentes et recrutées ; médiateurs préformés et néoformés) conditionnent le profil d'expression clinique et biologique de la réponse inflammatoire (aiguë ou chronique, locale ou systémique, protectrice ou délétère). Quatre signes cliniques cardinaux, qui sont aussi locaux caractérisent la réaction inflammatoire : rougeur, tumeur (œdème), chaleur et douleur (Revillard, 2001) ; la réaction inflammatoire peut aussi se traduire par des signes généraux (fièvre, amaigrissement, asthénie...). [2]

I-2-3-1- Phase d'initiation

Nous prendrons l'exemple d'une plaie avec une brèche vasculaire. Cette lésion entraîne une réaction locale immédiate (douleur, phase vasculaire) (Fig.06). On note la mise en jeu du système de l'hémostase puis le recrutement de cellules inflammatoires (Revillard, 2001) :

- Activation des plaquettes (adhésion, agrégation, dégranulation) qui favorise la libération de médiateurs (facteurs vasoactifs) ; sérotonine
- Activation des cellules endothéliales (expression accrue des molécules de surface et libération de médiateurs).
- Activation des éléments du système contact et la libération de bradykinine (médiateurs vasoactifs).
- Activation de la coagulation avec la formation d'un caillot de fibrine.
- Activation de la fibrinolyse avec la dissolution du caillot de fibrine et production de plasmine qui active le complément et entraîne la libération d'anaphylatoxines C3a, C5a et de la C2-kinine (facteurs chimiotactiques, vasoactifs).



Libération de facteurs vaso-actifs et
chimiotactiques

Expression des molécules d'adhérence



Recrutement et activation
des cellules inflammatoires
(mobilisées ou résidentes)

Figure 06 : Phase vasculaire de la réponse inflammatoire initiation.

(Revillard, 2001)

Remarque : Les plaquettes impliquées dans l'hémostase participent également à l'initiation de la réponse inflammatoire. Elles produisent des cytokines et des facteurs de croissance actifs sur la phase vasculaire (augmentation de la vasoperméabilité grâce à l'action du VEGF, par exemple) et sur le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires (recrutement des neutrophiles et des monocytes par le TGF bêta 1, par exemple).

I-2-3-2- Phase d'amplification

I-a) Rôle des cellules

Après l'étape d'initiation, la réaction inflammatoire se développe avec la migration et la domiciliation (mobilisation, margination, diapédèse) de différents types de cellules (effecteurs secondaires) au sein du foyer inflammatoire. Ce phénomène est lié à l'action coordonnée, d'une part de facteurs chimiotactiques, d'autre part de molécules d'adhérence exprimées à la surface des cellules sanguines circulantes et sur les autres surfaces de contact (endothélium, matrice extracellulaire) (Fig.07).

Les facteurs chimiotactiques recrutent mais aussi activent les cellules pour les rendre plus sensibles à l'action d'autres médiateurs grâce à l'expression accrue de molécules de surface (molécules d'adhérence, récepteurs de cytokines, de chimiokines ou autres récepteurs) (fig.07 et fig.08). (Revillard, 2001)

I-a-1. Les molécules d'adhérence

Une grande variété de molécules d'adhérence a été identifiée (les sélectines, les intégrines, la superfamille des immunoglobulines). Elles interviennent dans chacune des séquences de migration des leucocytes. On note d'abord une phase de décélération des leucocytes à la surface de l'endothélium (phénomène de «*rolling*») (fig.08). Cette phase est liée à une interaction réversible, de faible affinité, entre les polysaccharides (à la surface des leucocytes) et les sélectines (à la surface des cellules endothéliales). Les leucocytes sont activés par ce premier contact et par la présence de facteurs chimiotactiques dans l'environnement vasculaire inflammatoire. (Revillard, 2001)

Selon le même auteur, ils adhèrent alors plus fortement à l'endothélium (phénomène de «*flattening*») par l'intermédiaire de contacts entre les intégrines des leucocytes et les molécules de la superfamille des immunoglobulines des cellules endothéliales (VCAM-1, ICAM-1). La migration trans-endothéliale s'opère alors (étape de diapédèse) et le leucocyte entre en contact, de l'autre côté de la paroi vasculaire, avec les éléments de la matrice extracellulaire.

I-a-2. Les facteurs chimiotactiques

Les leucocytes expriment, de manière constitutive ou induite, des récepteurs de surface sensibles à l'action de facteurs chimiotactiques très variés (médiateurs lipidiques, anaphylatoxines, cytokines et chémokines). L'aptitude des leucocytes à répondre aux signaux chimiotactiques dépend du nombre et du type de récepteur exprimé à la surface de la cellule. Certains facteurs exercent des effets sur une grande variété de cellules. D'autres ont des effets plus ciblés. Ainsi, de nombreuses cellules sont sensibles à l'action des médiateurs lipidiques tels que le PAF-acether, les leucotriènes (LTB₄, LTD₄...) ou les prostaglandines. (Revillard, 2001)

Selon le même auteur, les anaphylatoxines C5a, C3a ; certaines cytokines et bien sûr les chémokines sont aussi chimiotactiques. En revanche, une action plus ciblée peut expliquer l'afflux préférentiel d'une population cellulaire au sein du foyer inflammatoire.

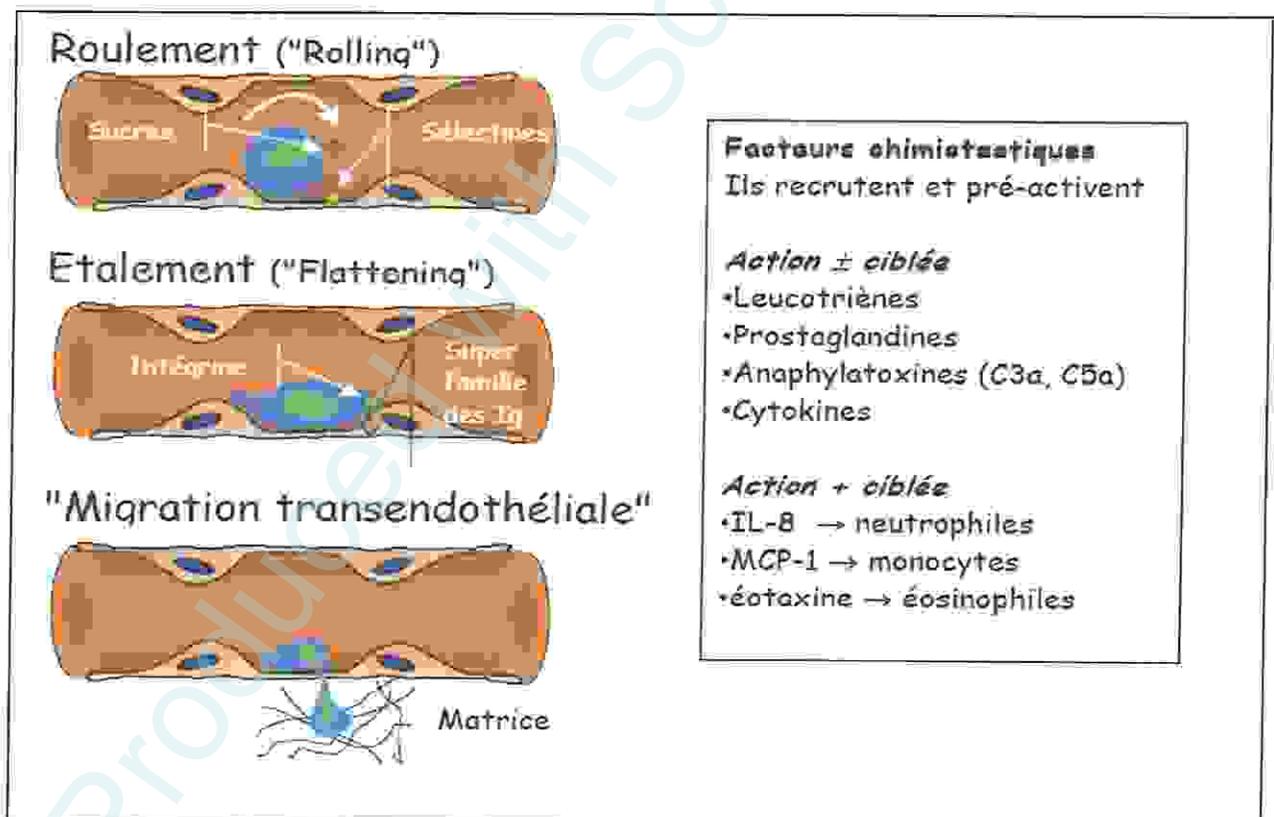


Figure 07 : La phase cellulaire de la réponse inflammatoire (amplification), recrutement et pré-activation des cellules inflammatoires (Revillard, 2001)

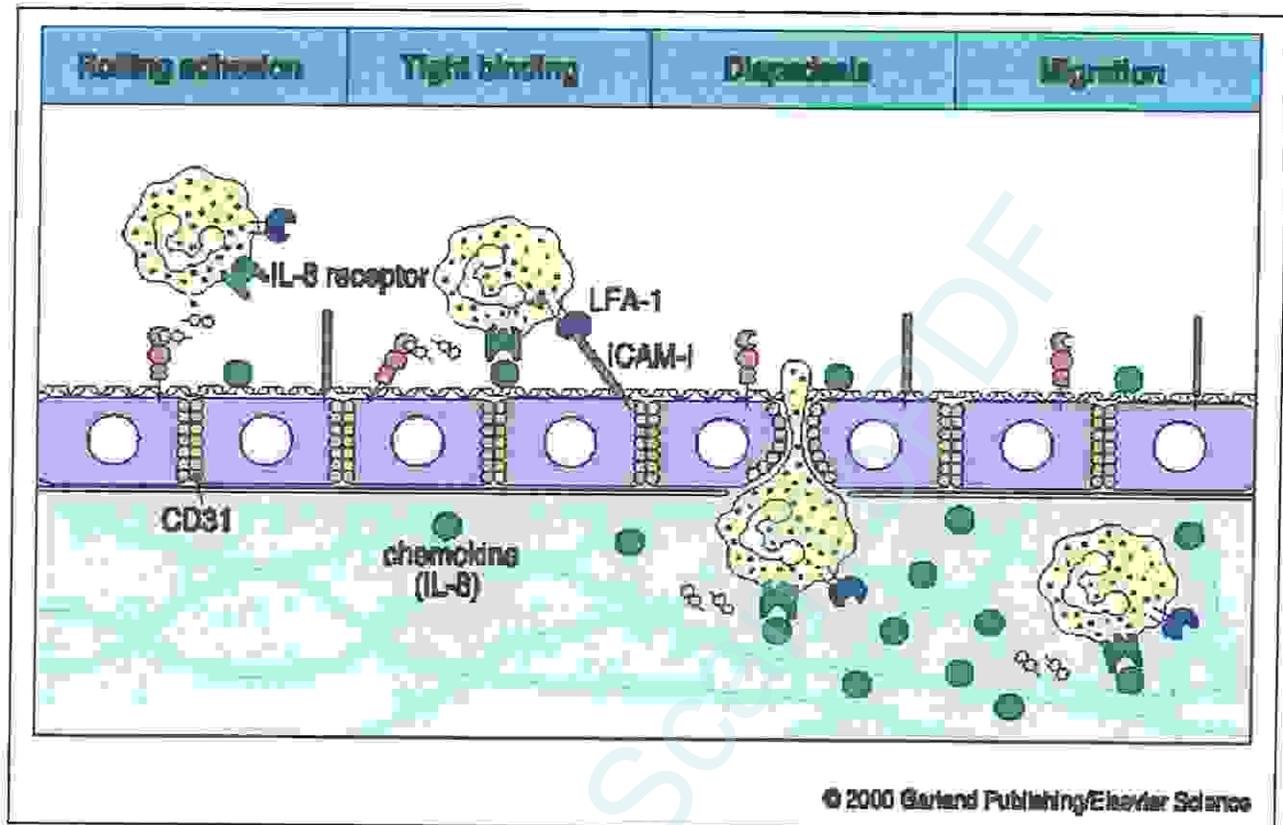


Figure.08 : Le phénomène de la diapédèse. [6]

I-a.3. Activation des cellules

Les cellules recrutées (neutrophiles, éosinophiles, monocytes, lymphocytes) ou résidentes (mastocytes) sont sensibles aux nombreux messages que leur adresse leur environnement grâce à l'expression constitutive et surtout induite d'une grande variété de molécules de surface ou récepteurs. Les cellules recrutées dans les tissus-cibles interagissent localement avec différents médiateurs libérés dans le foyer de la réaction (cytokines, chémokines, immunoglobulines, fractions du complément, médiateurs lipidiques, protéines cationiques...). (Revillard, 2001)

Selon le même auteur, le décodage et l'intégration de l'ensemble de ces signaux membranaires aboutissent alors à l'induction d'un programme fonctionnel (survie ou apoptose ou nécrose cellulaire ; phagocytose de micro-organismes, de débris cellulaires ou exocytose de produits préformés ou sécrétion sélective de produits néoformés...). L'activation des cellules recrutées entraîne notamment la production de chémokines et de cytokines comme l'IL-1, l'IL-6, le TNF α . Celles-ci favorisent l'entretien et

l'amplification de la réponse inflammatoire (action autocrine ou paracrine des cytokines) (Fig.09).

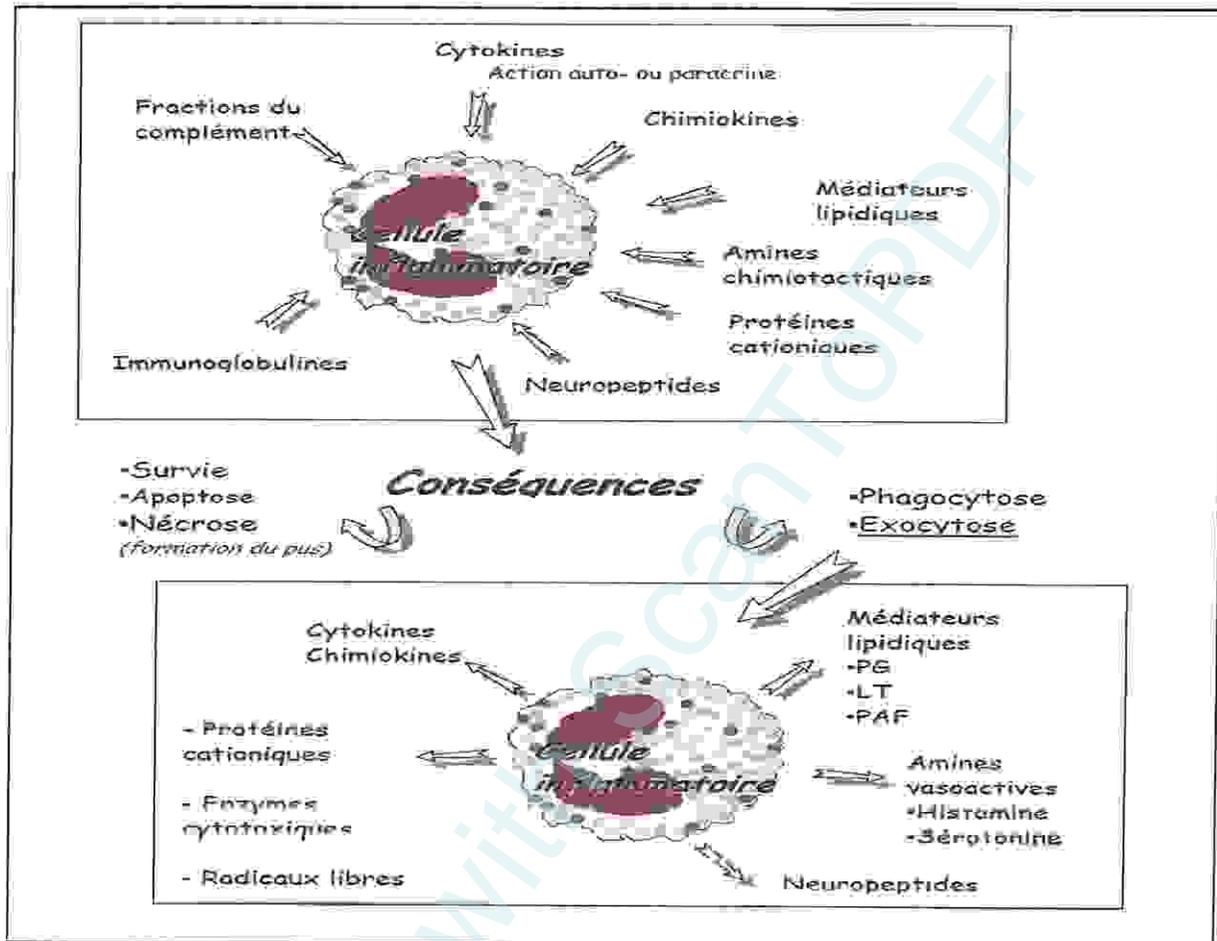


Figure 09 : La phase cellulaire de la réponse inflammatoire. (Revillard, 2001)

I-b) Rôle des médiateurs

I-b. 1. Les médiateurs préformés

Ces médiateurs, rapidement disponibles, peuvent être libérés en totalité après exocytose des granules des leucocytes (effet immédiat).

I-b.1.1) Les amines vasoactives

Elles sont surtout impliquées dans la phase d'initiation et exercent des effets vasomoteurs (histamine des mastocytes, sérotonine des plaquettes) mais aussi chimiotactiques (histamine des mastocytes).

I-b.1.2) Les protéases

Les protéases sont surtout impliquées dans la phase d'initiation de la réaction inflammatoire (phase vasculaire). Elles interagissent dans les systèmes de la

coagulation, le système contact, la fibrinolyse, l'activation du complément. En participant à la protéolyse matricielle, elles favorisent les migrations des cellules au sein de la matrice extracellulaire. Elles peuvent aussi exercer des effets délétères sur les tissus-sensibles. Cette activité protéolytique est accrue sous l'effet des cytokines comme le TGF β , l'IL1- β et le TNF α provenant des cellules inflammatoires. Ces protéases sont sous le contrôle d'antiprotéases (α 1-antitrypsine, α 2-antiplasmine...) et d'anti-métalloprotéases (tissular inhibitor molecular protein ou TIMPs). (REVILLARD, 2001)

Toute altération des équilibres protéases/anti-protéases peuvent entraîner de graves processus lésionnels. Ainsi certains déficits en inhibiteurs de protéases comme les SERPINS (Serine-Protease-Inhibitor) tel que l'inhibiteur du C1 esterase est à l'origine de l'œdème angioneurotique. (Revillard, 2001)

I-b.1.3) Les protéines des granules des polynucléaires

Les protéines cationiques sont particulièrement retrouvées dans les granules spécifiques des polynucléaires éosinophiles (major basic protein ou MBP, protéine cationique de l'éosinophile ou ECP, neurotoxine ou EDN, peroxydase spécifique de l'éosinophile ou EPO). Ces protéines sont cytotoxiques (caractère basique, activité perforine-like) et activatrices. Ces protéines basiques sont libérées après exocytose ou sécrétion. Leurs effets délétères ont surtout été décrits dans le cadre de la réaction inflammatoire dans l'asthme allergique (lésions de la muqueuse bronchique). (Revillard, 2001)

Selon le même auteur, les polynucléaires neutrophiles exercent surtout des activités d'endocytose et de phagocytose. Ils participent ainsi à la destruction locale des microorganismes extracellulaires et principalement des bactéries. Certaines enzymes impliquées dans ces processus de bactéricidie, notamment la myéloperoxydase ou MPO et la protéinase 3 sont la cible d'auto-anticorps dans certaines maladies inflammatoires.

I- b.2. Les médiateurs néoformés

I- b.2.1) Les chémokines et les cytokines

Ces médiateurs jouent un rôle important à chacune des étapes de la réponse inflammatoire (initiation, amplification, entretien ou résolution, réparation). Certaines caractéristiques de ces médiateurs permettent de mieux situer leur implication dans la réponse inflammatoire (Devulder et al, 2002) :

- Les cellules inflammatoires sont à la fois des émetteurs et des récepteurs de signaux dépendant des chémokines et de cytokines. Pour une cellule donnée, une boucle autocrine d'activation peut s'ajouter aux effets paracrine des médiateurs libérés par les cellules du voisinage recrutées et activées (Fig.10).
- Les capacités de pléiotropisme, de redondance, d'actions en cascade expliquent les multiples effets de ces médiateurs. Ils sont capables d'agir sur la croissance, la différenciation, la migration et l'activation des cellules inflammatoires. Ces effets peuvent s'exercer à proximité du foyer d'induction (action autocrine ou paracrine : réaction inflammatoire locale) ou à distance (fièvre, production hépatique des protéines de la phase aiguë de la réponse inflammatoire, réactions systémiques).
- Les cytokines contrôlent la réponse inflammatoire. Tout dérèglement de cet équilibre peut favoriser le développement de processus délétères.

- Effets pro-inflammatoires

Certains de ces médiateurs favorisent l'entretien ou l'amplification du processus inflammatoire. Il s'agit surtout de l'IL-1, de l'IL-6 et du TNF alpha (Fig.10).

Lors d'une agression, les cytokines pro-inflammatoires mobilisent les moyens de défense. Le réseau des cytokines est en connexion avec d'autres systèmes de communication impliqués dans les phénomènes d'adaptation (interdépendance des systèmes neuro-immuno-endocriniens). (Devulder et al, 2002)

De multiples signes clinico-biologiques observés lors d'un syndrome inflammatoire sont la conséquence des effets des cytokines sur le système nerveux (fièvre, somnolence, anorexie), sur le foie (production des protéines de l'inflammation), sur la moelle osseuse (hyperleucocytose), sur les vaisseaux (margination, diapédèse, activation des cellules recrutées), sur le muscle (cachexie) sur la production des protéases (synthèse accrue de MMPs). Un excès de production de cytokines telles que le TNF alpha peut entraîner une

réaction inflammatoire systémique à l'exemple du choc septique des septicémies à bactéries gram négatif. (Devulder et al, 2002)

- Effets anti-inflammatoires

L'IL10, le TGF- β , l'IL-1-RA sont des exemples de cytokines anti-inflammatoires. Différents mécanismes (Fig.10) permettent de limiter l'induction, l'entretien ou l'amplification d'une réponse inflammatoire (Devulder et al, 2002):

- ❖ Cytokines aux effets antagonistes des cytokines pro-inflammatoires (exemples du TGF β et de l'IL10).
- ❖ Cytokines « compétitrices » qui bloquent le récepteur de cytokines pro-inflammatoires (exemple de l'IL-1 RA).
- ❖ Récepteur soluble de cytokine qui fixe la cytokine avant que celle-ci se lie à son récepteur membranaire (exemple du récepteur soluble du TNF).
- ❖ Anticorps anticytokine pro-inflammatoire (exemple de l'anticorps anti-TNF).

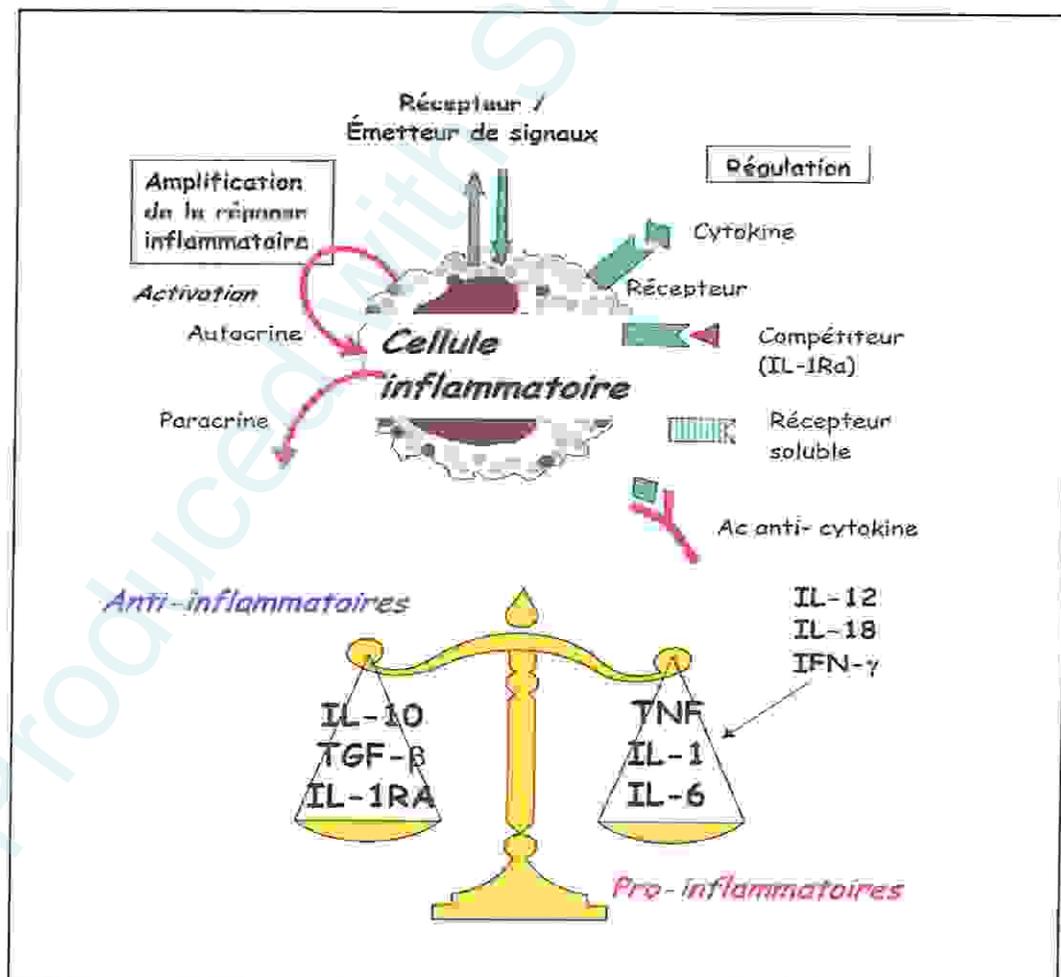


Figure.10 : Les médiateurs, cytokines et chimiokines. (Devulder et al, 2002)

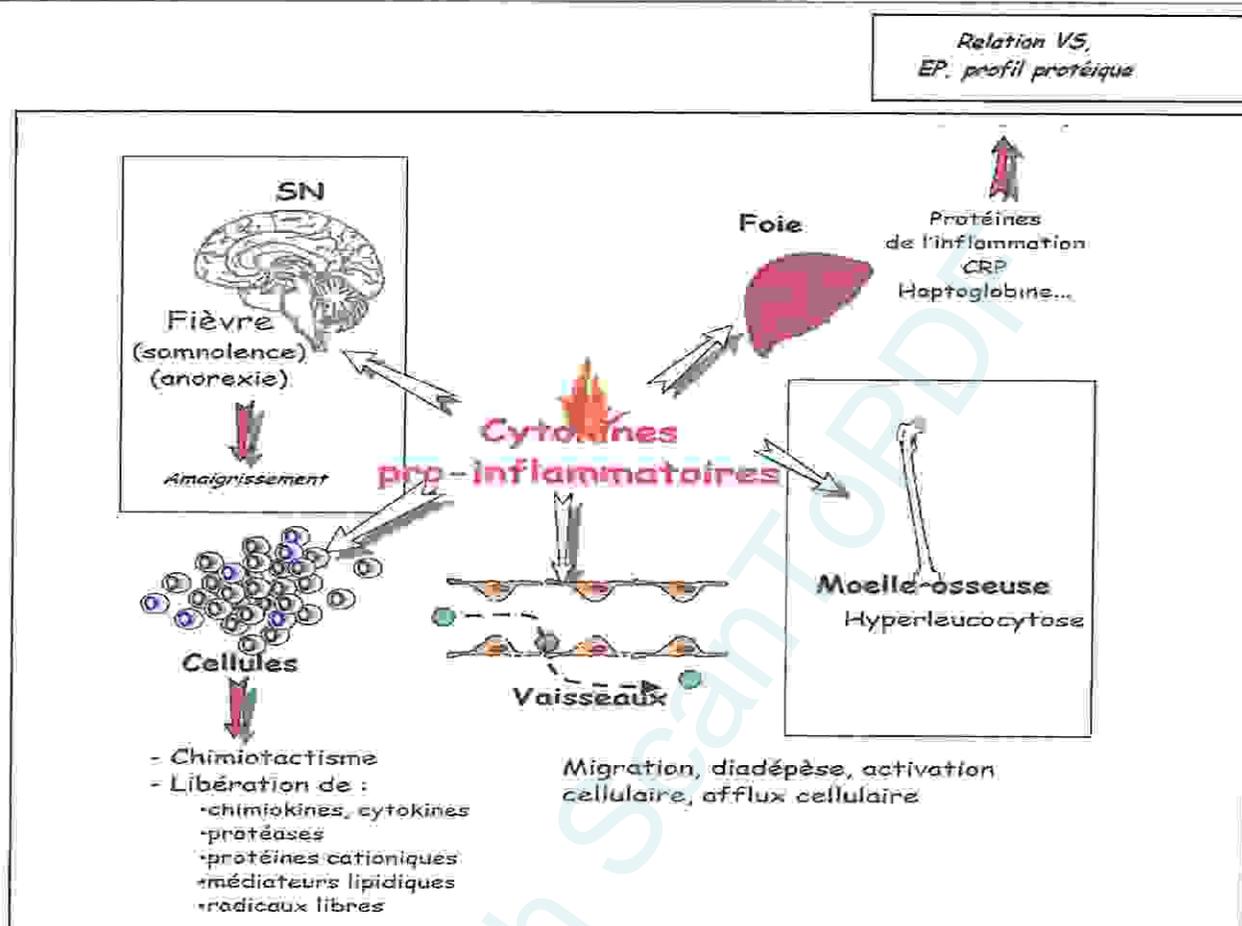


Figure.11 : Cytokines et réponse inflammatoire. (Revillard, 2001)

I- b.2.2. Les médiateurs lipidiques:

Le PAF-acether et les éicosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes) sont synthétisés à partir des phospholipides membranaires sous l'action d'enzymes (phospholipase A2 ; voie cyclo-oxygénase des prostaglandines et des thromboxanes, voie lipo-oxygénase des leucotriènes) (Fig.12). Leur synthèse peut être induite par différents processus d'activation membranaire (« pontage » d'immunoglobulines de surface et dégranulation, activation des récepteurs de cytokines, action membranaire des protéines cationiques,...). (Revillard, 2001)

Selon le même auteur, ces médiateurs sont actifs sur un grand nombre de cellules impliquées dans la réponse inflammatoire. Ainsi dans l'asthme, ils agissent comme de puissants facteurs spasmogènes (broncho-constriction) et vasoactifs (vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire) et favorisent, en outre, la sécrétion de mucus.

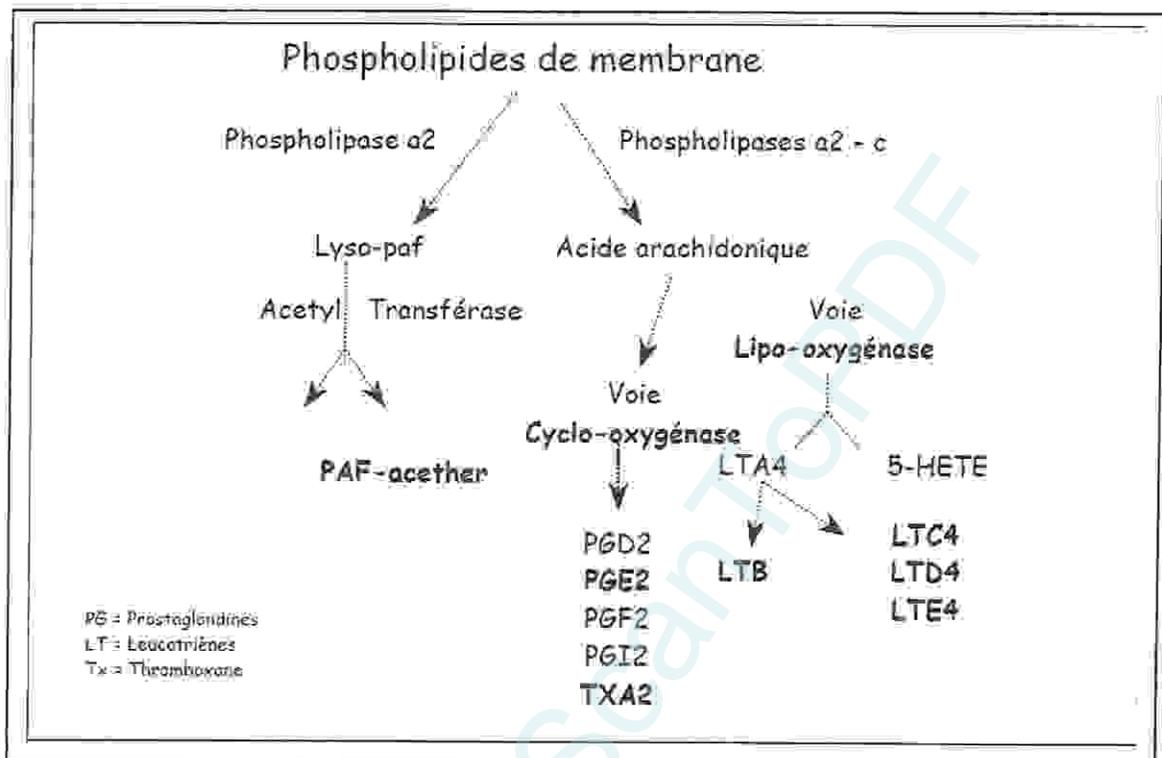


Fig.12 : Les médiateurs lipidiques. (Revillard, 2001)

I-b.2.3) Les radicaux libres oxygénés et nitrés

⚡ Les principaux systèmes enzymatiques

Dans les mécanismes de défense dirigés contre les micro-organismes, ils existent trois systèmes enzymatiques dépendant de l'oxygène :

- ✓ Le système NADPH-Oxydase
- ✓ Le système peroxydase (Myéloperoxydase ou MPO des neutrophiles, peroxydase spécifique de l'éosinophile ou EPO)
- ✓ La voie de la NO synthase inductible par les cytokines pro-inflammatoires

⚡ Propriétés des radicaux libres

Ces radicaux libres et les molécules à potentialité oxydante sont agressifs vis à vis de l'agent infectieux (bactéricidie, granulomatoses septiques chroniques lors de déficits en NADPH oxydase). En dehors du contexte infectieux, ils peuvent être agressifs pour la cellule (stress oxydatif) et les tissus par toxicité directe ou indirecte en activant d'autres systèmes (synthèse de médiateurs lipidiques, activation de la production de cytokines IL-1, TNF alpha). (Revillard, 2001)

I-2-3-3) Phase de réparation

La réponse inflammatoire est limitée dans le temps grâce à la mise en jeu de systèmes de contrôle de la phase d'amplification (cytokines anti-inflammatoires, anti-protéases, anti-radicaux libres). L'action complémentaire de cellules (macrophages, fibroblastes) et de nouveaux médiateurs (facteurs de croissance, cytokines) participe au remodelage du tissu (couplage équilibré entre synthèse et dégradation des protéines matricielles) et à sa néovascularisation (migration et maturation des cellules endothéliales). La nature du facteur déclenchant et l'efficacité des systèmes de contrôle et de réparation détermineront l'évolution du processus inflammatoire (résolution totale ou partielle). (Revillard, 2001)

Selon le même auteur, la réponse inflammatoire peut aboutir à la restitution *ad integrum* du tissu qui a été le siège de l'agression. Cette résolution est la conséquence des événements suivants :

- Elimination du facteur déclenchant (agent infectieux par exemple) et phagocytose des débris cellulaires.
- Efficacité des systèmes de contrôle (système anti radicaux libres, par exemple) et efficacité des systèmes de réparation (cicatrisation)

Remarque: Pour le contrôle de la réponse inflammatoire, les cytokines proinflammatoires (TNF alpha, IL-1, IL-6) induisent par elles-mêmes un rétrocontrôle négatif soit en favorisant la synthèse d'antagonistes (IL-1 RA, récepteurs solubles), soit en favorisant la synthèse de protéines de l'inflammation aux propriétés anti-protéasiques, soit en agissant sur l'axe hypothalamohypophysaire (axe CRF-ACTH-glucocorticoïdes).

I-a- Réponse adaptée : Cicatrisation d'une plaie

A la suite d'une plaie cutanée, plusieurs étapes permettent d'aboutir à la réparation du tissu lésé :

✚ Etape de ré-épithélialisation

- Afflux de kératinocytes qui prolifèrent grâce à l'action de facteurs de croissance ;
- Formation de l'épithélium pluristratifié et reconstruction de la membrane basale.

✚ Formation du tissu de granulation sous l'épithélium et reconstruction de néo-vaisseaux.

Chapitre II : Les streptocoques et leurs pouvoirs pathogènes**II-1- Définition**

Les Streptocoques appartiennent au genre *Streptococcus* de la famille des streptococcaceae ; ce sont des coques à Gram positif. Les cellules sont ovoïdes, sphériques ou rarement allongées en bâtonnets, formant des chaînettes ou des paires. Ils sont dépourvus de cytochrome et de catalase. Ils poussent sur les milieux usuels enrichis de sang (Le Minor et Veron, 1989).

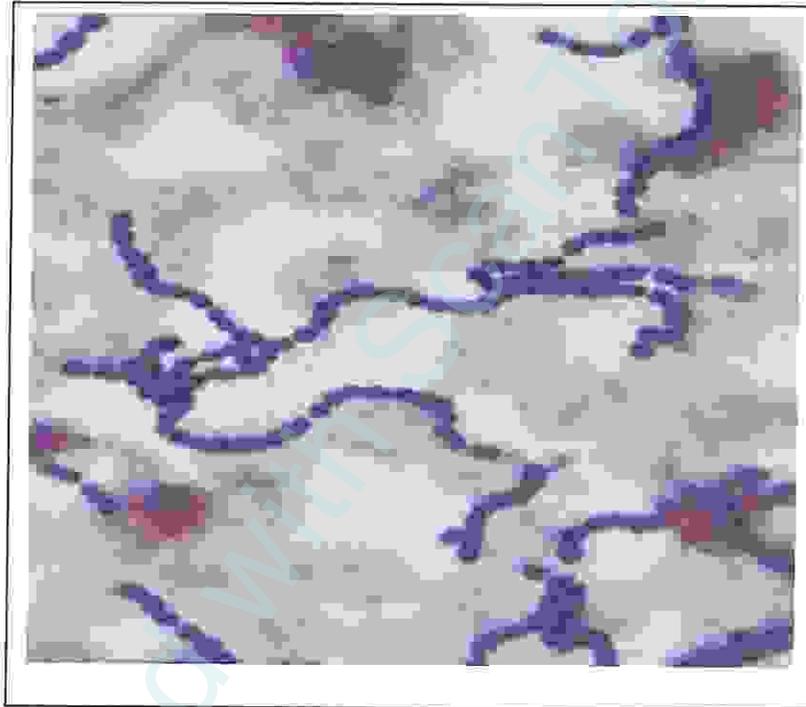


Figure13 : Aspect des streptocoques vus au microscope optique (Sergio, 2007)

II- 2- Structure

Le streptocoque est une cellule eucaryote avec sa membrane cellulaire, elle-même entourée d'une zone de peptidoglycane et d'une capsule. La capsule est un facteur majeur de pathogénicité et de virulence ; elle empêche la phagocytose, certaines souches sécrètent une quantité plus importante de capsule et sont particulièrement virulentes. Les protéines de surface sont nombreuses et interviennent dans la fixation du streptocoque sur les muqueuses pharyngées ou sur la peau. La protéine M a un rôle dans l'adhérence des streptocoques et joue aussi un rôle majeur dans l'inhibition de la phagocytose. L'extrémité de la protéine M comprend un site antigénique ; il existe de

L'ordre de 100 types différents de protéine M. L'immunisation contre un sérotype M donné ne protège pas contre la réinfection par une souche de streptocoque d'un autre sérotype. La présence dans la paroi des streptocoques d'un polysaccharide C spécifique a permis à Lancefield la classification en groupes antigéniques. (Sergio, 2007)

Chez le streptocoque du groupe A de Lancefield, la protéine M est le principal antigène de la paroi. C'est le facteur majeur de la virulence, par résistance à la phagocytose [dégradation de C3b].

Parmi les facteurs de virulence anti-phagocytaires, la protéine M joue un rôle clé :

- elle a une place majeure dans l'adhésion du SGA aux muqueuses et à la peau ainsi que dans l'invasion tissulaire;
- elle inhibe la voie alterne du complément et la phagocytose;
- elle joue un rôle dans les chocs toxiques en favorisant la dégranulation des polynucléaires. (Sergio, 2007)

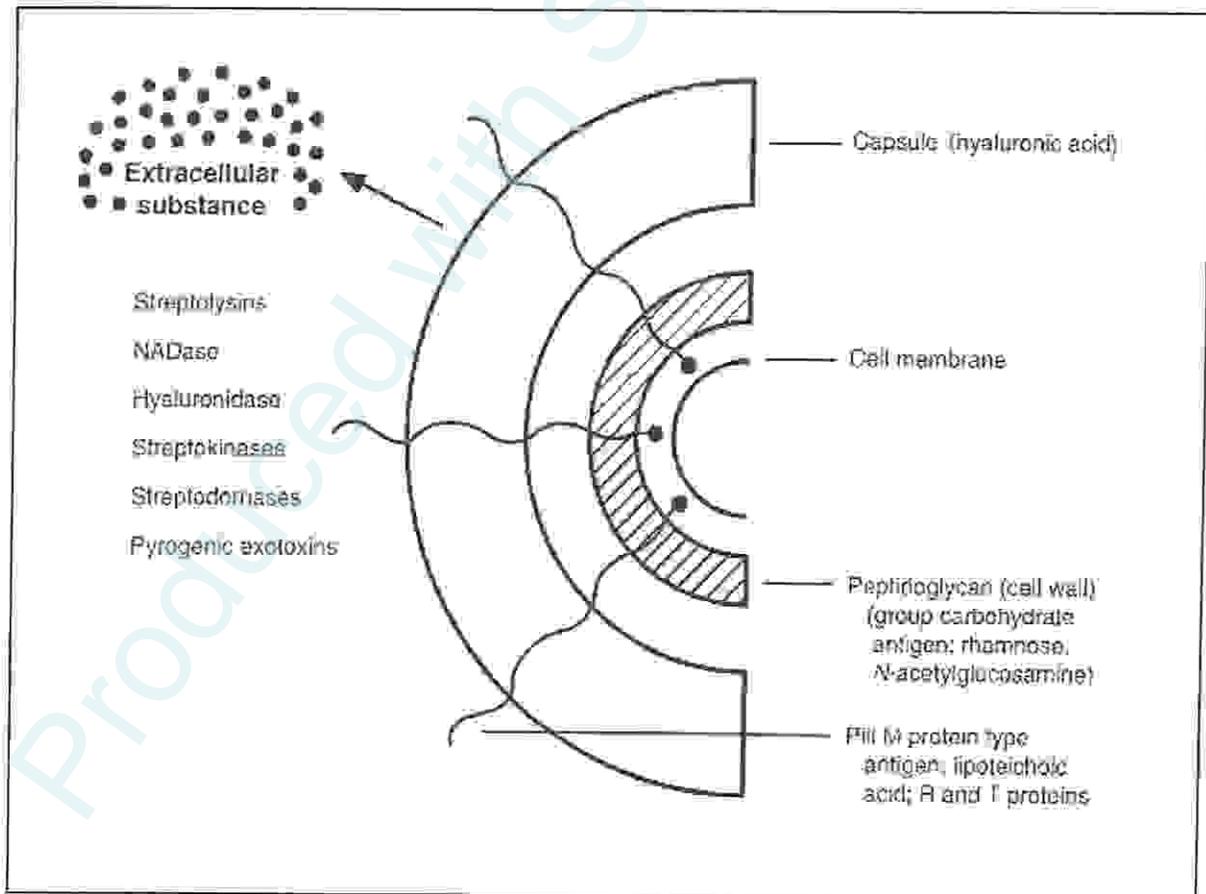


Figure 14 : La structure des streptocoques (Sergio, 2007)

II- 3-Classification

La classification des streptocoques se fonde sur plusieurs critères :

↳ **D'après leur pouvoir hémolytique** : Nous distinguons :

- Les Streptocoques alpha hémolytiques qui présentent une hémolyse incomplète sur de la gélose au sang.
- Les Streptocoques bêta hémolytiques qui présentent une hémolyse complète.
- Les Streptocoques non hémolytiques qui ne présentent pas d'hémolyse sur de la gélose au sang.

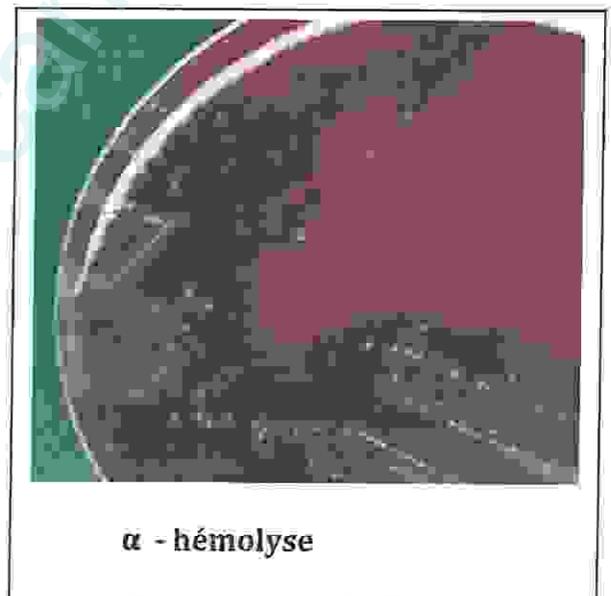
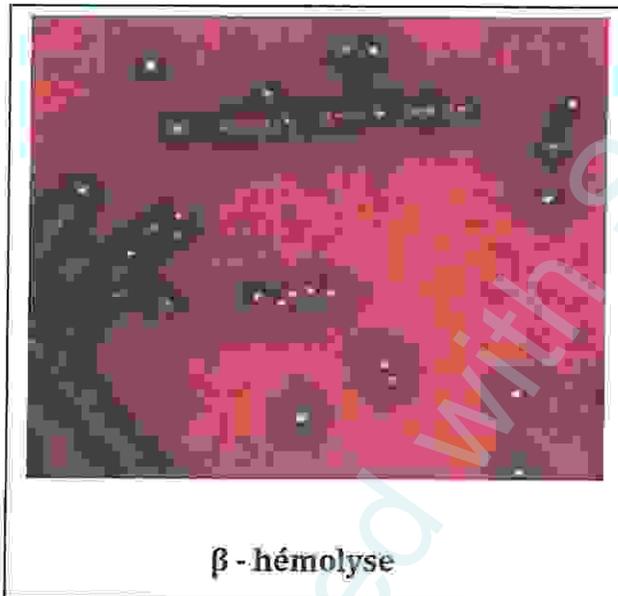


Figure 15 : Types d'hémolyse des streptocoques à la gélose au sang frais (Sergio, 2007)

↳ **D'après leur équipement antigénique (Lancefield)**

- Un antigène de la paroi, le polyoside C permet de définir plusieurs groupes : A.B.C.D.E.F.G.H.K.L.M.N.O.P.R.S.T.U.V. Certains streptocoques, dépourvus de polyoside C, sont dits "non groupables".

↳ D'après leurs caractères biochimiques

Qui permettent d'individualiser des espèces dans le genre : *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus bovis* etc...

Les streptocoques regroupent un vaste ensemble de microorganismes ubiquistes et qui comprend de nombreuses espèces, on distingue les espèces pathogènes, saprophytes, et commensales [7].

II- 4 - Caractéristiques des substances antigéniques

Le streptocoque élabore des substances antigéniques ; les anticorps dirigés contre ces antigènes sont un indicateur de la présence d'une infection streptococcique.

II-4-1- Hémolysines (streptolysines ou toxines cytolytiques)

Responsables des propriétés hémolytiques et toxiques des filtrats de cultures de streptocoques. Ces toxines détériorent les cellules sensibles en agissant sur la membrane cytoplasmique. Les streptocoques des groupes A, C et G produisent les streptolysines O et S, différentes des hémolysines solubles des souches du groupe B. (le Minor et Véron, 1982).

II-a- Streptolysine O (SLO)

Elaborée par le SBA et quelques streptocoques du groupe C et G, elle produit un effet cytolytique sur les globules rouges ; sa principale propriété est sa cardiotoxicité. Cette substance induit la formation des anticorps antistreptolysines O (ASLO) qui apparaissent vers le 10^e jour, atteignent un maximum vers la 3^e et la 4^e semaine et chutent en 6 à 8 semaines se situant alors à un taux faible (taux résiduel) et stable (fig.16). Les titres seuil de ces anticorps varient avec les régions géographiques, les saisons et les conditions socio-économiques. On admet que 20 p.cent des malades qui font une crise de RAA puissent avoir un taux d'ASLO normal au cours des deux premiers mois de la maladie. Par ailleurs des réactions faussement positives peuvent s'observer avec les sérums hyperlipidémiques. [8]

II-b- Streptolysine S (SLS)

Cette toxine est produite par plus de 95p. 100 de streptocoques des groupes A, C et G, ainsi que des groupes E, H, et L. Son nom dérive du fait qu'elle a été extraite de cellules intactes de streptocoques à l'aide de sérum. La SLS est l'agent responsable de la leucotoxicité des streptocoques, elle est insensible à l'oxygène.

Les propriétés biologiques de cette toxine sont :

- Activité hémolytique : lyse des érythrocytes
- Activité lytique observée sur toutes les cellules lysées par la SLS, et également sur les cellules procaryotes (protoplastes et formes L).
- L'activité biologique de la SLS est inhibée par la papaïne ou la pronase.
- La SLS est non immunogène.

Le mode d'action est le suivant : l'effet lytique et cytotoxique de la SLS est le résultat d'une interaction avec les phospholipides de la membrane cellulaire. La SLS peut exister sous deux formes : soit la copule hémolytique (polypeptide) est attachée à la surface de la cellule streptococcique, soit la copule hémolytique peut être libérée si elle se combine avec des molécules de transport (sérum, albumine, RNA, ou triton) forme un complexe acellulaire. L'activité de la SLS peut être inactivée en détruisant soit la copule hémolytique soit la molécule de transport appelée aussi porteuse spécifique (Le Minor et Véron, 1982).

II-4-2- Les streptodornases B (Dnase B)

Appelées aussi désoxyribonucléases, elles existent sous quatre formes antigéniques A, B, C et D ; elles sont élaborées principalement par le SBA et une partie des streptocoques du groupe C et G. Non cytotoxiques et elles ont pour fonction la dépolymérisation des acides nucléiques. Les anticorps induits (anti-Dnases) apparaissent plus tardivement que les ASLO (4^e semaine), ils atteignent leur maximum en 6 semaines et le retour à la valeur normale est plus lent que celui des ASLO : il est d'environ un an (fig.16). Ces anti-streptodornases ont un intérêt certain pour confirmer une infection streptococcique : ils se positivent plus couramment au cours des infections cutanées et dans les cas de GNA. Les ASLO ainsi que les Anti-Dnase sont de bons

marqueurs pour un diagnostic sérologique du RAA mais ils ne confèrent pas l'immunité antistreptococcique. [8]

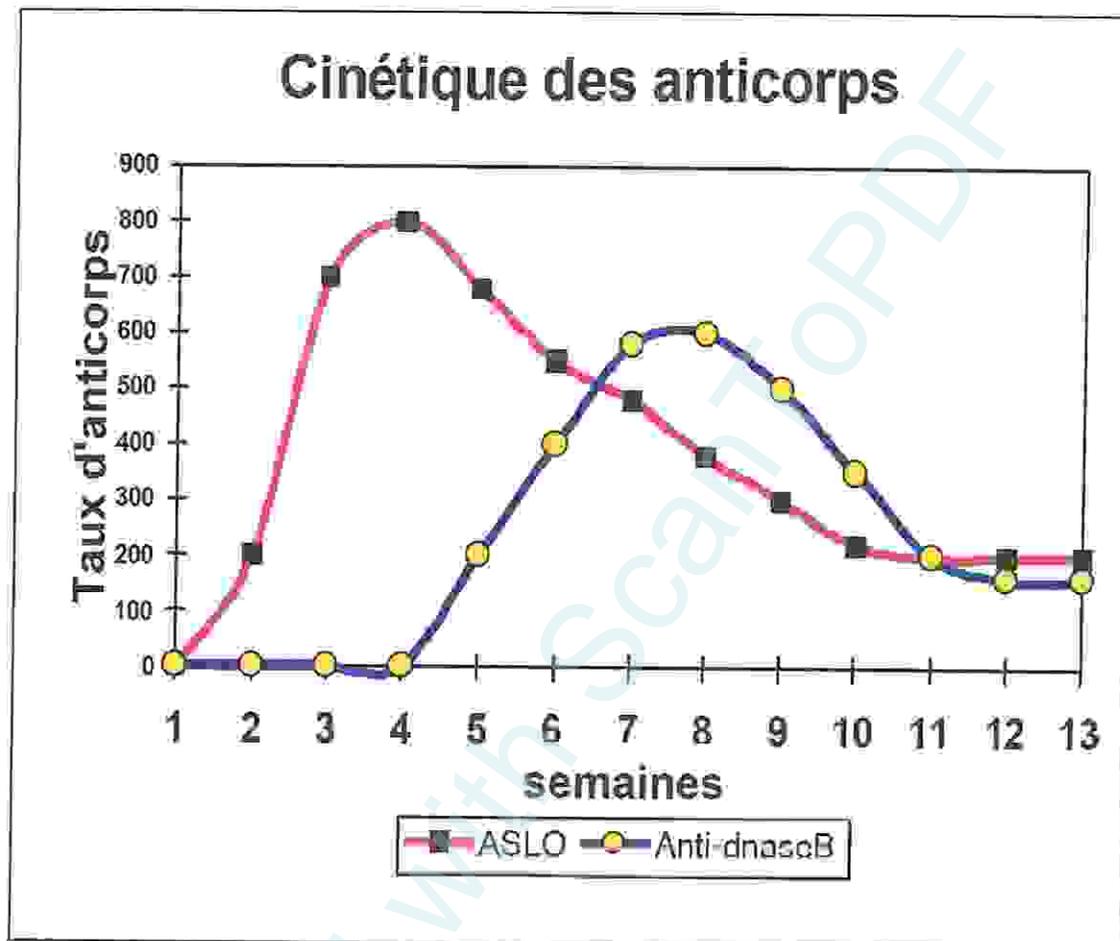


Figure 16: Cinétique des anticorps au cours de l'infection à streptocoque du groupe A.

II-4-3- Toxines érythrogènes (TE)

Les souches de streptocoques du groupe A et certaines souches des groupes C et G produisent un ou plusieurs types de toxines érythrogènes ou exotoxines pyrogènes streptococciques. (Le Minor et véron, 1982).

Selon les mêmes auteurs, les toxines érythrogènes (TE), au nombre de quatre (A, B, C, D) provoquent une éruption érythémateuse et de la fièvre. Antigéniques, elles induisent un état d'hypersensibilité retardée ainsi que la production d'anticorps

neutralisants. Elles sont responsables de l'éruption de la scarlatine par effet direct ou secondaire en déclenchant une réaction d'hypersensibilité retardée. Elles sont mises en cause dans le choc toxique streptococcique. Comme la toxine staphylococcique, elles se comportent comme un super-antigène pouvant entraîner l'activation non spécifique des lymphocytes T. L'injection sous-épidermique de toxine érythroène provoque une zone d'éruption chez les sujets réceptifs non immunisés.

II-4-4- Streptokinases (SK)

Les streptocoques des groupes A, C et G possèdent deux streptokinases ou fibrinolysines (A et B), immunologiquement distinctes et séparables par électrophorèse. Les streptokinases activent la transformation du plasminogène en plasmine qui lyse la fibrine et s'opposent ainsi à la formation de barrière fibrineuse autour des lésions tissulaires où se développent des streptocoques : c'est également un facteur de diffusion comme l'hyaluronidase. (Le Minor et Véron, 1982).

II-4-5- Hyaluronidase (HY)

La hyaluronidase est élaborée par les streptocoques des groupes A, B, C et G, la HY attaque le gel polysaccharide de la capsule. La HY provoque un effet lytique important sur la substance de base du tissu conjonctif et elle joue un rôle dans la tendance caractéristique des streptocoques de diffuser dans les tissus des mammifères. Il est probable que la plupart des souches pyogènes élaborent cette enzyme in vivo [présence d'anticorps anti-HY chez la plupart des malades présentant des infections streptococciques surtout cutanées] (Le Minor et Véron, 1982).

II-5-Description des antigènes de structure

Les cellules des streptocoques sont composées de substances biologiquement actives localisées dans des structures différentes et surtout dans la paroi cellulaire. La majorité de ses substances sont antigéniques et certaines sont spécifiques pour chaque groupe de streptocoques.

II-5-1- la capsule

La partie la plus externe de la paroi cellulaire de certains streptocoques est la capsule, dont la composition chimique diffère selon différentes espèces. Chez *S.pyogenes* (groupe A), la capsule est composée d'acide hyaluronique, qui consiste en N-acétylglucosamine et acide glucuronique, et qui chimiquement n'est pas distinguable de l'acide hyaluronique de la substance de base du tissu conjonctif (Gastine, 1949).

II-5-2- La paroi cellulaire

La paroi cellulaire des streptocoques a une signification considérable, d'une part, elle est responsable de la forme et de la rigidité de la bactérie, et d'autre part elle porte les facteurs les plus importants de l'interaction hôte-parasite. La paroi cellulaire est composée de substances chimiques distinctes superposées de la surface vers l'intérieur en trois couches séparées mais partiellement intercalées [protéines, polyside, mucopeptide] (Avril et al, 2000).

II-5-3-La protéine T

Elle est située à la surface de la bactérie ; elle permet la fixation du streptocoque aux cellules épithéliales de l'oropharynx. [8]

II-5-4-La protéine M

Elle est l'élément de virulence le plus important du SBHA : les streptocoques riches en protéine M résistent à la phagocytose et possèdent un pouvoir invasif plus important. Cette protéine est le support des sérotypes, ils sont au nombre de 80 ; on a décrit des sérotypes rhumatogènes et d'autres néphritogènes. La technique classique de typage de la protéine M reste la méthode de référence bien que près de 60 p.cent de ces protéines soient non typables. Le sujet développe des anticorps contre les épitopes antiphagocytaires et se protège contre les infections invasives mais non pas du portage. Les anticorps dirigés contre la protéine M sont protecteurs contre une réinfection par une souche exprimant la même spécificité antigénique. Le retard d'apparition de ces anticorps limite leur intérêt dans le diagnostic d'une infection aiguë à SBA. [8]

II-5-5- Le polysaccharide A

Appelé aussi carbohydrate, il a été un support antigénique important de la classification de Lancefield en 1934, qui a permis de déterminer 19 groupes de streptocoques, dont les groupes A, C et G qui sont, nous l'avons dit, impliqués dans l'angine. Les différents groupes de streptocoques se différencient par la spécificité de leur polysaccharide A à l'exception des streptocoques du groupe D et N chez lesquels l'antigène de groupe est défini par l'acide teichoïque pariétal. Certains streptocoques dépourvus de polysaccharides (carbohydrate) spécifiques sont dits non groupables ; ils se différencient par des critères biochimiques. Les anticorps anti-polysaccharides A sont produits après des infections pharyngées et cutanées répétées à SBHA. [8]

II-6-Transmission

Les streptocoques pathogènes des groupes A, C, G, provoquant des angines, sont passés directement des personnes contaminées (malades ou porteurs sains) aux personnes sensibles, par l'intermédiaire des aérosols provenant des sécrétions nasopharyngiennes. Les pneumonies provoquées par *S. pneumoniae* peuvent être transmises par le même mécanisme surtout dans des agglomérations. Les infections cutanées sont disséminées par contact direct avec le matériel contaminé, ainsi que par l'intermédiaire des mouches et des moustiques, qui sont des vecteurs mécaniques, jouant le rôle de transporteurs. (Le Minor et Véron, 1982) ; (Pilet et al, 1987).

Selon le même auteur, rarement, des aliments contaminés peuvent être le véhicule de la propagation des streptocoques (groupe A, G, et *S. faecalis*) à un grand nombre de personnes. L'acquisition des streptocoques du groupe B provoquant des infections néonatales du type septicémique se produit par voie ascendante : l'enfant est contaminé à partir des voies génitales maternelles soit dans l'utérus, soit au cours de la naissance. Le type méningitique de l'infection est acquis par une dissémination intra-hospitalière (par l'intermédiaire des mains des infirmiers) dans 40 P. 100 des cas. Les vecteurs de transmission de la scarlatine sont la salive et le mucus provenant de la bouche et du nez.

II-7- Interaction entre l'hôte et le pathogène

II-7-1- Adhérence et colonisation

L'interaction hôte-pathogène est rendu possible grâce à la liaison entre les ligands de la surface des streptocoques et des récepteurs spécifiques de la cellule hôte. La liaison des streptocoques de groupe A à l'épithélium pharyngé et du derme est la plus importante étape initiale dans la colonisation de l'hôte. Sans un mécanisme d'adhérence fort, les streptocoques de groupe A ne pourraient pas s'adhérer aux tissus de l'hôte et peuvent être rejeté par les mouvements des fluides du mucus, salivaires et de l'épithélium. Dans l'adhérence et la colonisation de la peau par les streptocoques de groupe A, la destruction d'un site précédent peut être important pour surmonter la barrière cutanée. Une adhésion spécifique entraîne une compétition entre la flore normale et les streptocoques de groupe A pour des sites du tissu, là où réside la flore normale. Les investigations sur les déterminants des streptocoques et des cellules hôtes est vital pour comprendre les mécanismes pathogéniques dans les maladies et dans le développement de thérapies anti-adhérences ou des vaccins pour prévenir la colonisation. L'immunisation et l'exposition des humains ou des animaux aux adhésines microbiens peut induire la production d'anticorps lesquels sont concentrés dans la couche du mucus et ainsi bloquent la colonisation de l'épithélium muqueuse. (Cunningham, 2000)

Le processus d'adhésion implique de nombreuses adhésines des streptocoques du groupe A signaler par plusieurs chercheurs. L'adhérence à été mentionné comme interaction initiale faible avec les muqueuses, lequel est suivi par une seconde adhésion qui confère une spécificité au tissu et une forte avidité d'adhérence (Ofek et al, 1992).

En plus, il semble que la présence de plusieurs adhésines dans les souches pourraient leurs donner des avantages pour plus d'avidité dans l'adhésion et potentiellement accroître leurs virulences. Bien que mal comprise, les facteurs environnementaux exprimés dans des sites particuliers du corps peuvent être un signal important pour l'expression d'importants adhésines pour la colonisation de sites spécifiques des tissus. Il est possible que le mouvement des streptocoques de la muqueuse ou de la peau vers la profondeur des tissus puisse être facilité par des mécanismes d'adhésion spécifiques. Des études récentes indiquent que l'adhérence à un

type particulier de cellules hôtes peut induire la production de cytokines localisés et des réponses inflammatoires. P (Cunningham, 2000).

Selon le même auteur, dans de travaux récents, plusieurs chercheurs ont identifié 11 adhésines des streptocoques du groupe A (cf. tab.02). Ces adhésines jouent un rôle dans l'adhésion entre les streptocoques et la cellule hôte. Parmi ces adhésines, les plus remarquables sont les LTA et la protéine M. La molécule LTA est une molécule amphiphile qui intervient dans les infections oro-pharyngées en se liant aux cellules épithéliales buccales. La fibronectine a été identifiée comme récepteur des cellules épithéliales liant les LTA. Par contre la protéine M est une molécule allongée composée de régions de répétition A, B, C et D et suivi de deux domaines Pro/Gly et Anchor, qui est importante pour la liaison aux kératinocytes dans les infections de la peau. Les régions de répétition C1 et C2 de la protéine M sont les régions qui entre en contact avec les kératinocytes et ceci a été confirmé par une expérience dans laquelle les deux régions C1 et C2 ont été supprimées ; cette suppression entraîne une diminution de la capacité de la protéine M à se lier aux kératinocytes.

Parmi tous les adhésines qui ont été étudié, la protéine M et LTA sont les seules adhésines connues pour empêcher la colonisation chez les animaux, puisque leurs anticorps protègent contre l'infection létale provoquée par les streptocoques de groupe A. L'adhésion des streptocoques au niveau des kératinocytes régule la production de médiateurs inflammatoires IL-1 et la prostaglandine E2. L'induction de la réponse pro-inflammatoire dans les kératinocytes est associée avec l'adhésion des streptocoques et leurs productions de streptolysine O. (Cunningham, 2000).

Tableau 02 : Les adhésines des streptocoques du groupe A et leur récepteur de la cellule hôte. [Cunningham, 2000]

Adhesin	Host cell receptor
LTA	Epithelial cell/fibronectin receptor
M protein	HEp-2 cells
Protein F/SfbI	Keratinocytes/CD46 receptor/factor H
Fibronectin-binding protein (FBP54)	Epithelial cell/fibronectin/CD46 receptor on keratinocytes
Serum opacity factor	Fibronectin
Hyaluronic acid capsule	Keratinocyte/CD44 (hyaluronate receptor)
Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Pharyngeal epithelium/fibronectin/cytoskeletal proteins/plasminogen-plasmin
Fibronectin-binding protein (29 kDa)	Fibronectin
Vitronectin-binding protein	Vitronectin
70-kDa galactose-binding protein	Galactose
Collagen-binding protein	Collagen

II-7-2- Invasion intracellulaire

Les streptocoques de groupe A n'adhèrent pas seulement aux cellules épithéliales mais les envahissent aussi. La figure 17 illustre l'invasion des cellules épithéliales par les streptocoques de groupe A. L'invasion à haute fréquence requière l'expression de la protéine M et/ou les protéines de liaison à la fibronectine tel que SfbI. La mutation dans les gènes qui codent pour ces protéines réduit la capacité des streptocoques d'envahir les cellules en cultures. Par l'intermédiaire des récepteurs intégrines $\alpha 5 \beta 1$ de la surface des cellules épithéliales, la fibronectine et la haute affinité des protéines de liaisons de la fibronectine arrivent à déclencher l'invasion intracellulaire.

Bien que les cellules épithéliales de l'hôte internalisent les streptocoques du groupe A afin d'assurer leur confinement, ce phénomène peut conduire au portage et à la persistance de l'infection streptococcique. (Cunningham, 2000).

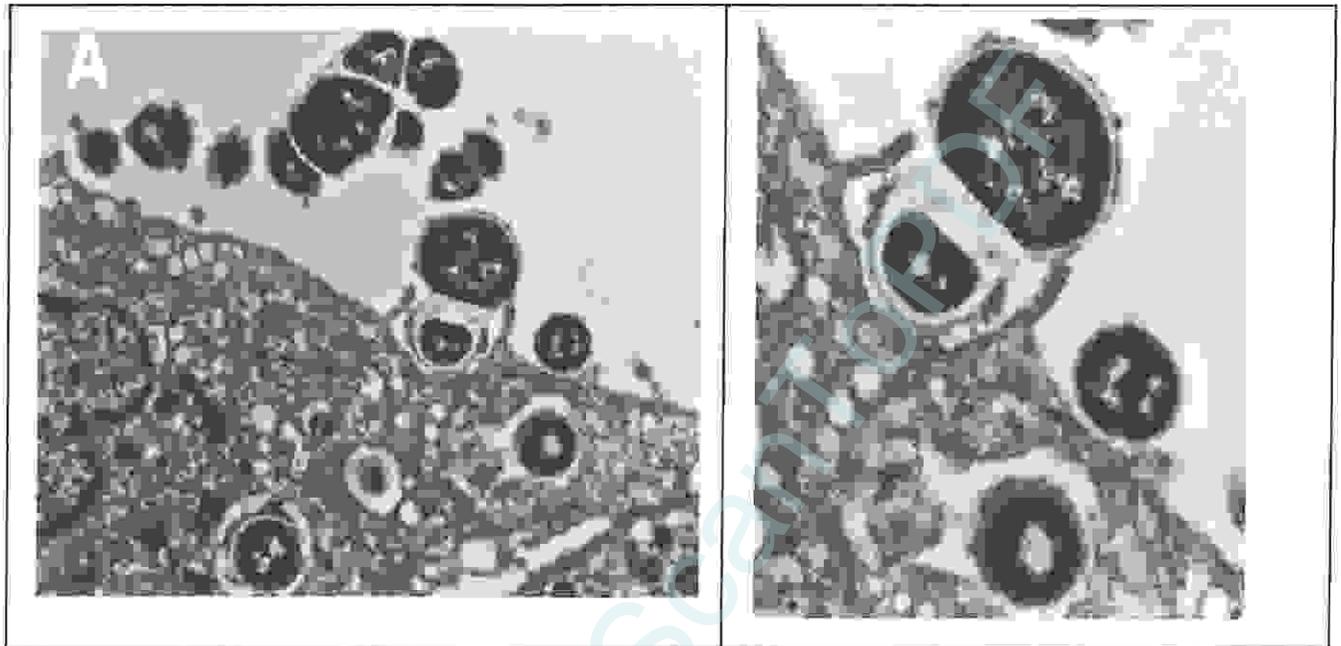


Figure.17 : Invasion intracellulaire (Cunningham, 2000).

II-7-3- Réponse de l'hôte à l'infection : opsonisation et phagocytose

Il est établi que les streptocoques de groupe A sont anti-phagocytaires en raison de la surface exposée de la protéine M et de l'acide hyaluronique capsulaire. Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer le comportement anti-phagocyttaire des streptocoques M positive. L'un des mécanismes est la liaison du facteur H, qui inhibe la voie d'activation du complément. Le facteur H est un élément de régulation de la voie du complément, qui inhibe le dépôt du C3b soluble. Le facteur H se lie à la région de répétition de la protéine M, et la suppression de la région C1 et C2 réduit la liaison du facteur H (Cunningham, 2000).

Le comportement anti-phagocyttaire des streptocoques de groupe A est également entraîné par la liaison du fibrinogène à la surface de la protéine M. La liaison du fibrinogène à la surface des streptocoques de groupe A bloque l'activation du complément via la voie alterne et réduit fortement la quantité de C3b lié aux streptocoques, ce qui réduit donc la phagocytose par les leucocytes polymorphonucléaires. Un type particulier d'anticorps protéine M surmonte cet effet

en se liant à la région N-terminale exposée des épitopes de la protéine M. Il en résulte une activation de la voie classique du complément, le dépôt de C3b puis ultérieurement la phagocytose. La figure 18 illustre l'opsonisation des streptocoques de groupe A par les anticorps spécifiques de type M et le complément. En plus les propriétés anti-phagocytaires des protéines M, autres molécules de surfaces (protéines M-like, M49, Mrp, et Enn-49) contribuent à la résistance par phagocytose du streptocoque de groupe A (Cunningham, 2000).

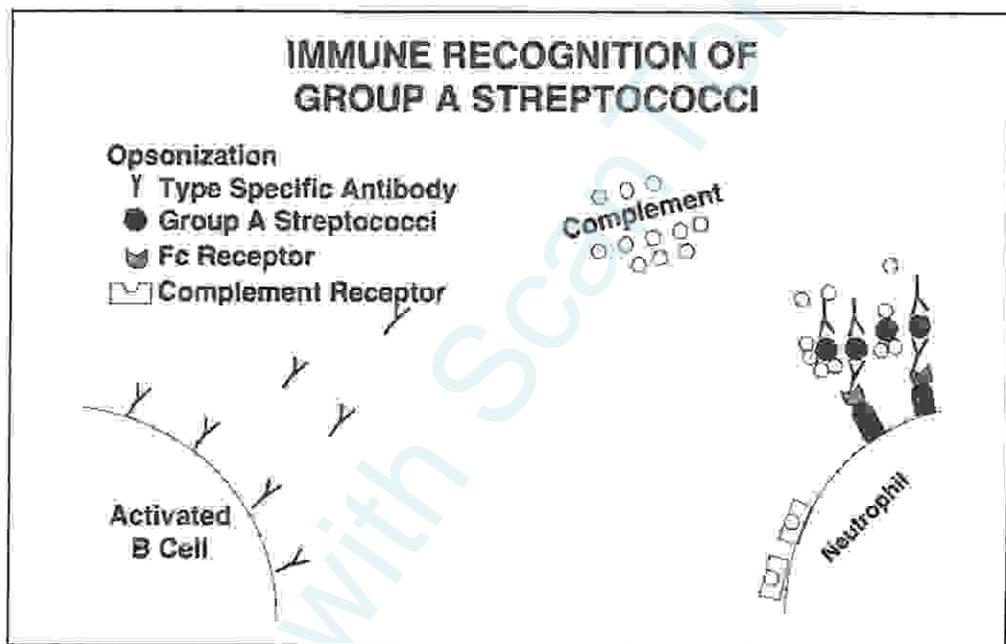


Figure 18 : Opsonisation des streptocoques de groupe A. (Cunningham, 2000)

II-8- pouvoir pathogène sur l'hôte

Les *Streptococcus* sont des pathogènes opportunistes, ils peuvent être parfois pathogènes stricts, provoquant de nombreuses maladies. Les maladies par germes sont:

- *Streptococcus pyogenes* (A) : angine, infection cutanée.
- *Streptococcus agalactiae* (B) : infection néonatale, mammites.
- *Streptococcus pneumoniae* : infections respiratoires, otites.
- *Streptococcus non-groupables* : caries, endocardites.
- *Streptococcus* D non-Entérocoques comme le *streptococcus bovis* fréquemment rencontré dans l'organisme au niveau d'un carcinome de l'intestin.

- *Streptococcus Oraux* (non groupables ou viridans) : hôtes importants de la cavité buccale, ils participent activement à la plaque dentaire et sont cause des caries. Passant dans la circulation, ils sont à l'origine de nombreuses endocardites pouvant se compliquer de méningite en particulier. (Abdoulaye, 2005)

II-9- Infections à streptocoque du groupe A

Nous pouvons répartir les streptocoques bêta-hémolytiques en un certain nombre de groupes sérologiques d'après la nature de l'antigène polysaccharidique pariétal. Les streptocoques qui constituent le groupe sérologique A (*Streptococcus pyogenes*) sont responsables de la très grande majorité des infections chez l'homme. D'autres sérogroupes (par exemple, les groupes B, C, G et F) ont été isolés chez l'homme et sont également à l'origine d'infections, mais ce caractère infectieux est moins fréquent et ces groupes ne provoquent pas le rhumatisme articulaire aigu.

Une pharyngite et une infection cutanée (impétigo) constituent les manifestations les plus courantes d'une infection par les streptocoques du groupe A. Après infection de la gorge ou de la peau par les streptocoques du groupe A, on peut observer une glomérulonéphrite post-streptococcique tandis que l'impétigo n'est pas suivi de rhumatisme articulaire aigu. Les infections des voies respiratoires sont plus courantes chez l'enfant, mais peuvent survenir à tout âge (Touré, 2004).

Nous considérons à l'heure actuelle que, parmi les streptocoques du groupe A déterminant une infection pharyngée et cutanée, seuls quelques sérotypes, relativement peu nombreux, sont « néphritogènes », c'est-à-dire capables de causer une glomérulonéphrite aiguë post-angineuse. Quant à savoir s'il existe des sérotypes particuliers dotés d'un pouvoir « rhumatogène », la question reste discutée.

II-9-1- Les Infections de la sphère rhino-pharyngée

Les angines streptococciques sont fréquentes chez l'enfant avec prédilection entre 5 et 10 ans. Ce sont des angines érythémateuses à surveiller et à traiter. La prévention du RAA repose sur le traitement précoce des angines streptococciques. (Touré, 2004)

II-9-1-1- La scarlatine

La scarlatine ou fièvre écarlate (ou 2^e maladie) est une maladie infectieuse due à une bactérie : le streptocoque du groupe A. Elle est toxique, c'est-à-dire que les streptocoques sécrètent des toxines dites érythrogènes encore appelées exotoxines pyrogènes : A, B, C, D. Ces toxines sont immunogènes (Touré, 2004).

Elles sont responsables d'une vasodilatation, associée à un œdème dermique et à un infiltrat lymphocytaire. Les formes bénignes de scarlatine sont associées aux toxines B et C alors que les rares formes plus virulentes sont associées à la toxine A. Son nom de scarlatine est dû à la coloration rouge-lilas caractéristique de la peau que confère cette affection, provoquée par des toxines érythrogènes secrétées par les streptocoques [9].



Fig.19: schéma d'une scarlatine. [10]

II-9-1-2-L'érysipèle

Il est caractérisé par un placard cutané rouge et oedematié à contour nettement délimité survenant chez les nourrissons ou les personnes âgées (Touré, 2004).

La peau est rouge, luisante et douloureuse : c'est le placard cutané inflammatoire. Un œdème apparaît très fréquemment. Les signes généraux sont marqués, avec une fièvre élevée (absente dans 30 % des cas), survenant de manière très brutale, et pouvant être compliquée par des troubles de la conscience. [11]

II-9-2- Les Infections et suppurations cutanées

Ce sont les cellulites ou surinfections cutanées sur plaies ou brûlure. La gangrène sous cutanée streptococcique ou fasciite nécrosante ou syndrome de Meneley donne lieu à une infection extensive avec nécrose atteignant le tissu cellulaire sous - cutané avec une mortalité de 50%. . (Touré, 2004)

II-9-2-1- L'impétigo streptococcique

L'impétigo est une infection courante de la peau, causée par des bactéries, le streptocoque de groupe A ou le *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré). L'infection se produit lorsque le streptocoque pénètre dans des égratignures et des piqûres d'insectes. Elle est plus courante pendant l'été et peut aussi survenir dans les cas de varicelle.

L'impétigo ne signifie pas qu'une personne est sale. Toutefois, il touche souvent les enfants d'âge scolaire qui vivent dans des endroits surpeuplés, jouent à des sports de contact ou ont d'autres problèmes de peau. Il est fréquent chez l'enfant surtout dans le tiers monde. [12]



Figure.20 : Lésions d'impétigo à type de placard érosif érythémateux recouvert de croûtes jaunâtres. [13]

II-9-3- Les autres infections locales ou générales

Ce sont les surinfections d'atteinte broncho-pulmonaire d'origine virale, les endométrites streptococciques survenant après un accouchement ou un avortement septique. Avant l'ère des antibiotiques ou de l'asepsie, elles se compliquaient souvent de la redoutable fièvre puerpérale, septicémie qui représentait la principale cause de la mortalité de la femme jeune. Les infections profondes rares mais graves : endocardites, pneumopathies, arthrites, méningites, péritonites. Choc toxique streptococcique associant fièvre, hypotension et éruption avec atteinte viscérale (rénale respiratoire) souvent dû à un Streptocoque de type M1 et provoqué par la libération de toxines érythrogènes (Touré, 2004).

II-9-4- Les infections post-streptococciques

II-9-4-1- Le Rhumatisme Articulaire Aiguë (RAA)

Le RAA ou maladie de Bouillaud "acute rhumatic fever" est une maladie inflammatoire streptococcique des voies aériennes supérieures, le plus souvent une angine due au streptocoque β hémolytique A et faisant intervenir des mécanismes immunologiques. Il se caractérise par l'existence des lésions inflammatoires non suppurées au niveau du cœur, des articulations, des tissus sous cutanés et du système nerveux centrale. C'est à dire avec atteinte articulaire, cutanée et surtout cardiaque, endocardite, myocardite, péricardite, et risque de redoutables séquelles valvulaires. Elle survient quelques semaines après une infection aiguë streptococcique. Les crises RAA peuvent récidiver après chaque réinfection à Streptocoque du groupe A d'un autre type. (Dabernat et Sayad, 1997)

II-9-4-2- La chorée de Sydenham (Danse de Saint Guy)

C'est une manifestation tardive de la maladie streptococcique pouvant survenir quelques fois, plusieurs mois après l'épisode initial. A la phase d'état apparaissent l'ataxie et les mouvements anormaux. Le langage devient bredouillant, l'écriture illisible puis impossible. Les mouvements choréiques sont de plus en plus fréquents et intenses

réalisant une véritable gesticulation. Ce sont des mouvements involontaires, rapides, de grande amplitude sans but dont la fréquence est exagérée par l'émotion et diminuée par le repos. L'hypotonie, l'ataxie et les mouvements choréiques disparaissent lentement et ne laissent jamais de séquelles neurologiques. La chorée de Sydenham, caractérisée par des mouvements désordonnés, parfois associée à des atteintes rhumatismales et cardiaques. Elle guérit 2 à 4 mois mais peut laisser persister des séquelles cardiaques. La chorée peut cependant récidiver notamment à l'occasion d'une grossesse (Touré, 2004).

II-9-4-3- La Glomérulonéphrite Aiguë (GNA)

Elle évolue souvent d'une façon subaiguë et peut être la cause d'insuffisance rénale chronique. Elle survient 10 à 20 jours après une infection streptococcique plus souvent cutanée que muqueuse (Touré, 2004).

C'est une maladie à complexes immuns (hyper production d'IgG) qui se manifeste par des dépôts sur le glomérule d'IgG, de complément d'origine infectieuse (dus à un streptocoque), le plus souvent consécutives à une angine non traitée, plus rarement à une infection cutanée comme l'impétigo. (Abdoulaye, 2005)

PARTIE II

METHODES DE DIAGNOSTICS ET APPROCHES THERAPEUTIQUES

Chapitre I

Recherche et identification des streptocoques

Produced with Scantopdf

Chapitre I : Recherche et identification des streptocoques**I-1-Les prélèvements****I-1-1-Prélèvement de gorge**

Le malade est assis, la tête en arrière, la bouche largement ouverte, la langue tirée vers le bas, le pharynx bien visible, et avec un écouvillon stérile on procède à l'attouchement appuyer des deux loges amygdaliennes, le prélèvement de la paroi postérieure du pharynx est facultatif. Il faut éviter un contact de l'écouvillon avec la langue ou avec la muqueuse jugale, transporter dans un milieu spécifique (milieu Clark and Lubs) immédiatement vers le laboratoire (moins de 3 heures). (Sayad, 1997)

❖ Technique

Ensemencer une gélose au sang frais, additionné de vancomycine qui inhibe les germes de la flore normale et incuber à 37°C pendant 24 heures.

Après incubation noter la présence ou l'absence d'hémolyse. (Bourdon et Machal, 1973)

I-1-2-Prélèvement urinaire

Recueillir le milieu de jet de la première miction urinaire matinale et remplir les 3/4 d'un récipient stérile et de large diamètre (environ 50 à 100 ml). (Carbonnelle et al. 1987)

❖ Technique

Prendre une goutte d'urine à l'aide d'une pipette pasteur stérile et ensemencer la surface d'une gélose au sang.

Incuber ensuite à 37°C pendant 18 à 24 heures. (Bourdon et Machal, 1973)

I-1-3-Prélèvement de LCR (Liquide céphalo-rachidien) ou ponction lombaire

Le prélèvement du LCR est un acte médical, il se fait généralement sur un malade assis ou couché à l'aide d'une aiguille que l'on enfonce dans l'espace L₄-L₅ ou L₃-L₄, et récolter le LCR. (Belouni et al, 2000)

❖ Technique

Dans un premier lieu, prélever 5 gouttes et ensemer sur gélose au sang à l'aide d'un râteau confectionné par une pipette pasteur. Incuber à 37°C pendant 18 à 24 heures. Dans un second lieu, centrifuger 3000 tours/min le LCR récolté ; récupérer le culot, déposer ensuite sur une lame et réaliser une coloration différentielle de Gram. (Bourdon et Machal, 1973)

I-1-4-Prélèvement de sang

Un garrot est d'abord mis en place sur le bras de façon à faire gonfler la veine à ponctionner. Le site de prélèvement est nettoyé à l'aide d'une solution iodée puis rincé à l'alcool, l'aiguille est insérée de préférence au pli du coude. Le sang est aspiré dans une seringue, un tube ou directement dans la bouteille d'hémoculture à l'aide d'un tube étranglé. Lorsque la quantité désirée de sang est prélevée (environ 10 ml) le garrot est retiré. (Frobisher, 1976)

I-1-5- Prélèvement vaginal

Suivant l'importance de l'infection, son caractère aigu ou chronique, les prélèvements seront effectués au niveau des orifices des glandes de Bartholin et Skène, du vagin ou du col de l'utérus (prélèvement cervical). Les prélèvements se font avec des écouvillons stériles en ramenant la plus grande quantité possible de sécrétion. (Bourdon et machal, 1973) ; (Carbonnelle et *al*, 1987)

I-1-6-Prélèvement d'oreille

Lors de ce prélèvement, il faudra différencier entre une otite interne et une otite externe. Dans le premier cas, le prélèvement doit être effectué par des médecins spécialistes en ORL au moment d'une paracentèse. Introduire un spéculum stérile après nettoyage du conduit auditif et aspirer le pus à l'aide d'aspirateur de mucosité.

Dans le second cas réaliser un écouvillonnage de la partie incluse de l'oreille, ensuite ensemer une gélose au sang et incuber à 37°C pendant 18 à 24 heures pour les derniers prélèvements. (Carbonnelle et *al*, 1987)

I-2-Examens Bactériologiques

I-2-1- Aspect macroscopique des colonies

Après incubation, noter à l'aide d'une loupe ou à l'œil nue l'aspect des colonies (la taille, la forme, le diamètre, la couleur et les types d'hémolyse) des cultures positives.

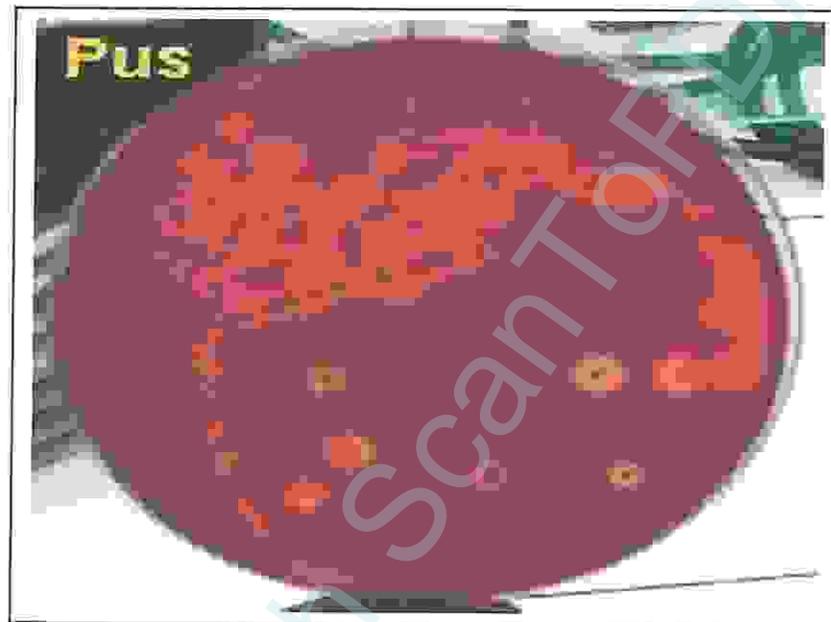


Figure 21: Aspect macroscopique des colonies β hémolytiques [14]

I-2-2- Aspect microscopique

Pour ce qui est de l'aspect microscopique, il est nécessaire de procéder à la coloration Gram

I-a-Coloration de Gram

La coloration de Gram doit son nom au Bactériologiste Danois Hans Christian Gram qui a mis au point le protocole en 1884. C'est une coloration qui permet de mettre en évidence les propriétés de la paroi bactérienne, et d'utiliser ces propriétés pour les distinguer et les classer. Son avantage est de donner une information rapide sur les bactéries présentes dans un produit ou un milieu tant sur le type que sur la forme. (Boutata et al, 2007)

❖ Réalisation du frottis

Effectuer une fixation simple à l'eau et à la flamme selon les indications suivantes :

- Sur une lame, déposer une goutte d'eau stérile ;
- Ajouter à l'aide de l'anse de platine stérilisée une colonie isolée ;
- Étaler et fixer à la chaleur à environ 40°C pendant 10 à 15 minutes,
- Ensuite poser la lame séchée sur le portoir reposant sur un bac de coloration.

❖ Réalisation de la coloration

- En premier lieu, procéder à une coloration au violet de Gentiane, laisser agir de 30 secondes à 1 minute ;
- En second lieu, étaler le lugol (solution d'iode iodo-iodurée) et laisser agir 30 secondes à 1 minute, ensuite rincer à l'eau ;
- Décoloration rapide à l'alcool en la versant goutte à goutte et surveiller la décoloration (5 à 10 secondes). Rincer abondamment à l'eau ;
- En troisième lieu, recolorer à la fuschine, et laisser agir de 30 secondes à 1 minute. Laver doucement à l'eau et ensuite sécher la lame par passage rapide sur la flamme.
- Enfin observer sous une goutte d'huile à immersion (objectifs 100).
(Delarras, 1998)

I-2-3- Les caractères biochimiques spécifiques

I-a-Recherche de catalase

L'objectif de ce test est de rechercher la présence de l'enzyme catalase chez les streptocoques.

❖ Technique

- Prendre une colonie bien isolée de la gélose au sang et la déposer sur une lame stérile ;
- Une effervescence rapide marque la réaction positive (catalase +) ; ce qui prouve que l' H_2O_2 en été dégradé en eau et en oxygène libre.
(Delarras, 1998)

I-b-Recherche de l'oxydase

L'oxydase assure la fixation de l'oxygène moléculaire sur le cytochrome.

❖ **Technique de Kowaks**

- Sur une lame stérile on dépose à l'aide d'une pince stérile un disque imprégné de solution d'oxydase trempé préalablement dans l'eau distillée ;
- Prélever à l'aide d'une pipette Pasteur une colonie isolée sur gélose au sang entourée d'une zone d'hémolyse β et la déposer sur le disque ;
- Laisser réagir pendant 1 minute ;
- La présence de l'oxydase est marquée par une coloration violette. (Delarras, 1998)

I-c-Dégradation de l'Esculine❖ **Principe**

L'esculine est un hétéroside (molécule composée d'un ose associée à une structure non osidique). Son hydrolyse se traduit par la libération de glucose et de l'esculetine qui par fonction phénol donne avec des sels de fer une couleur noire, catalysée par une β -glucosidase : l'esculinase. Le test de l'esculine est un critère usuel utilisé dans l'identification différentielle au sein de nombreux genres bactériens comme les *streptococcaceae*. (Boutata et al, 2007)

❖ **Technique**

Réaliser une piqûre centrale avec une anse de platine pointue et stérile dans un tube contenant de l'esculine et incuber à 37°C pendant 24 à 48 heures.

La réaction positive se traduit par un noircissement du milieu. (Carbannelle et al, 1987)

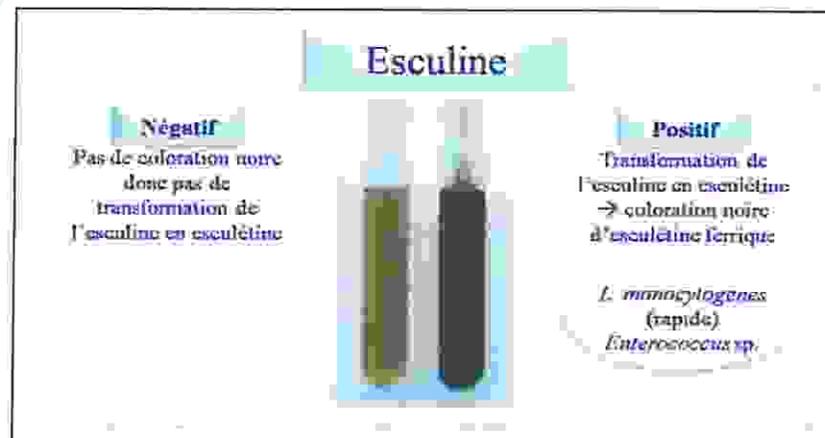


Figure 22: Dégradation de l'esculine [15]

I-2-4- La sensibilité vis-à-vis de l'Optochine et de la Bacitracine

Ce test permet de différencier les pneumocoques des autres streptocoques.

- ensemencer par inondation une boîte de pétrie contenant de la gélose au sang frais ;
- laisser sécher ;
- déposer 02 disques imprégnés d'Optochine et de Bacitracine ;
- incuber à 37°C pendant 18 à 24 heures.

Les pneumocoques se montrent sensibles vis-à-vis de la Bacitracine. (Carbonnelle et al, 1987).

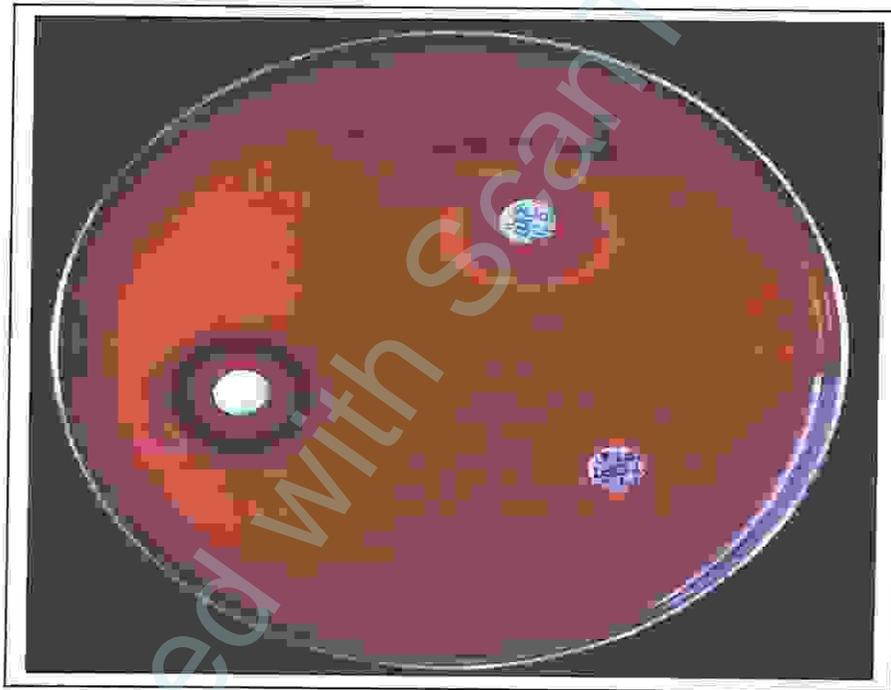


Figure 23: La sensibilité vis-à-vis de l'Optochine et de la Bacitracine [16]

I-2-5- L'antibiogramme

Un antibiogramme est une technique de laboratoire visant à tester la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques.

Le principe consiste à placer la culture de bactéries en présence du ou des antibiotiques et à observer les conséquences sur le développement et la survie de celle-ci. Il existe trois types d'interprétation selon le diamètre du cercle qui entoure le disque d'antibiotique : souche ou bactérie sensible, intermédiaire ou résistante. (Boutata et al, 2007)

❖ Les Etapes à suivre

- Réalisation d'une suspension
- Prendre une colonie pure de streptocoque isolé sur gélose au sang et inoculer un tube de bouillon nutritif ;
- Incuber à 37°C pendant 24 heures et inonder des boîtes de pétri contenant 18 ml de gélose Muller-Hinton solidifiée ;
- Ensuite laisser sécher ;
- Ajouter les disques d'antibiotiques à étudier et incuber les boîtes à 37°C pendant 18 à 24 heures ;

Le lendemain observer la présence ou l'absence des zones d'inhibition et mesurer leur diamètre. (Recommandation de l'OMS, 2002)

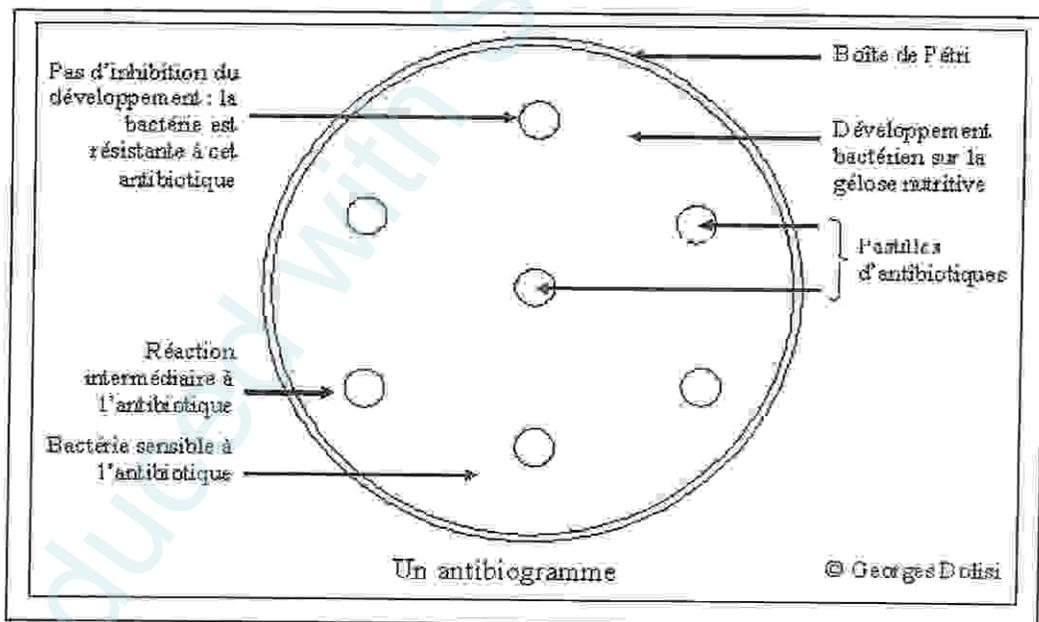


Figure 24: Un antibiogramme [17]

I-3- Sérologie

I-3-1- Sérogroupage

❖ Principe

La classification de Lancfield reste la méthode de référence. Actuellement, on dispose de kits permettant de réaliser un groupage rapide et facile au moyen de particules de latex sensibilisées ; ce groupage rapide se fait facilement par des techniques d'agglutination ; (Boutata et al, 2007)

❖ Technique

- Le pastorex-strept s'applique aux colonies isolées sur gélose au sang frais entourées d'une zone d'hémolyse β avec la présence d'enzyme d'extraction qui facilite la destruction de la paroi bactérienne et la libération d'antigène polysidique du groupe ;
- Dans un tube stérile déposer 3 à 4 colonies de streptocoques et une émulsion d'enzymes ;
- Incuber pendant 15 à 30 minutes à 37°C ;
- Sur une carte spécifique, mélanger pendant deux minutes une goutte de l'extrait d'enzyme avec différents antigènes « A, G, C »
- L'observation d'agglutination montre la présence d'antigène du groupe concerné. La taille des agglutinats et la rapidité de leur apparition dépendent de la concentration antigénique de l'extrait. (Carbonnelle et al, 1987)

I-3-2- Recherche d'ASLO

Les streptocoques β hémolytiques du groupe A sécrètent une streptolysine O qui a la propriété de lyser les globules rouges, la présence de cette enzyme dans l'organisme crée une réponse immunitaire retardée par la formation des anticorps anti-streptolysine O trouvés dans le sang après 2-3 semaines ou plus. (Boutata et al, 2007)

❖ Principe

Le mélange du réactif ASLO-latex sensibilisé par l'antigène de la streptolysine O avec le sérum du malade contenant de l'ASLO en concentration supérieur au seuil pathologique (200 UI/ml) donne une

réaction d'agglutination sur lame, qui permet de déduire qu'il s'agit d'un sérum positif. (Boutata et *al*, 2007)

❖ **Technique**

-Prélever 3 ml de sang par ponction veineuse et les mettre dans un tube sec;

- Réaliser la centrifugation (3000 tours/min) pour récupérer le sérum ; ce sérum à tester ne doit pas présenter un trouble ou bien une hémolyse parce que cela peut fausser les résultats ;

- Déposer sur une lame une goutte de 50 µl de sérum à tester et ajouter à l'aide de compte goutte tenue verticalement une goutte de réactif ASLO-Latex bien homogénéisée ;

- Mélanger et étaler avec un bâtonnet d'agitation de façon à remplir le rond du cercle ;

- Imprimer à la lame un mouvement de rotation et observer à l'œil nue l'apparition d'une agglutination qui devrait être notée après 2 minutes.

La réaction positive (agglutination) signifie la présence d'anticorps anti-streptolysine O à un taux supérieur à 200 UI/ml et la réaction négative (suspension homogène) signifie l'absence d'anti-streptolysine O ou présence d'un taux inférieur à 200 UI/ml. (Boutata et *al*, 2007)

Chapitre II

Diagnostics et traitements d'une inflammation

Produced by www.scantopdf.eu

Chapitre II : Diagnostics et traitements d'une inflammation

II-1- Les signes d'une inflammation

II-1-1- Les signes cliniques

II-a- Les signes locaux

+ Douleur

Certains médiateurs, comme la bradykinine, libérés à la phase d'initiation de la réponse inflammatoire stimulent les voies nociceptives. La douleur elle-même peut entretenir un processus inflammatoire. Il existe des neuropeptides qui peuvent stimuler des cellules inflammatoires et entraîner la libération de médiateurs vasoactifs ou chimiotactiques. (Rousset et Durand, 1990)

+ Rougeur-Œdème-Chaleur

A la suite d'une agression tissulaire, une réaction vasculaire se développe rapidement. Elle se traduit par une étape très brève de vasoconstriction artériolaire, suivie par une vasodilatation des petits vaisseaux. Celle-ci entraîne une rougeur locale, un gonflement, une augmentation de la chaleur locale. C'est la libération de médiateurs vasoactifs (serotonine, bradykinine, cytokines d'origine plaquettaire comme le VEGF) qui entraînent une vasodilatation mais aussi une augmentation de la perméabilité vasculaire.

Celle-ci entraîne une exsudation plasmatique avec œdème du tissu interstitiel. (Rousset et Durand, 1990)

Cette phase vasculaire s'accompagne d'une augmentation locale de la viscosité sanguine, d'une activation locale des cellules endothéliales (expression de molécules d'adhérence, production de cytokines), des plaquettes (adhésion, agrégation, dégranulation avec libération d'amines vasoactives, de cytokines) qui vont contrôler l'hémostase mais aussi initier la réponse inflammatoire. (Rousset et Durand, 1990)

L'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'action de facteurs chimiotactiques (amines et cytokines, chimiotactiques), l'expression de molécules d'adhérence vont favoriser la phase cellulaire avec l'afflux local de leucocytes (margination, migration trans-endothéliale). Ces leucocytes préactivés par les facteurs chimiotactiques puis activés localement dans le foyer inflammatoire libèrent leurs médiateurs pro-inflammatoires (médiateurs lipidiques, cytokines, chémokines) et des médiateurs toxiques (protéines

cationiques, radicaux libres...), La libération de ces médiateurs est un facteur d'entretien et d'amplification de la réaction. Des systèmes de contrôle vont se mettre en place pour limiter le processus. (Rousset et Durand, 1990)

II-b-Les signes généraux

- ✦ **Fièvre** : Des médiateurs lipidiques comme la PGE2 et surtout les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL1, l'IL6, et le TNF alpha agissent sur l'hypothalamus et les systèmes de contrôle de la thermorégulation (centres thermorégulateurs).
- ✦ **Anorexie** : Elle est liée à l'action anorexigène des cytokines (action au niveau de l'hypothalamus).
- ✦ **Asthénie-Troubles du sommeil** : Ils sont liés à l'action des cytokines pro-inflammatoires sur l'hypothalamus.
- ✦ **Amaigrissement** : Il est aussi lié à l'action des cytokines pro-inflammatoires sur les muscles (TNF alpha aussi appelé cachectine).

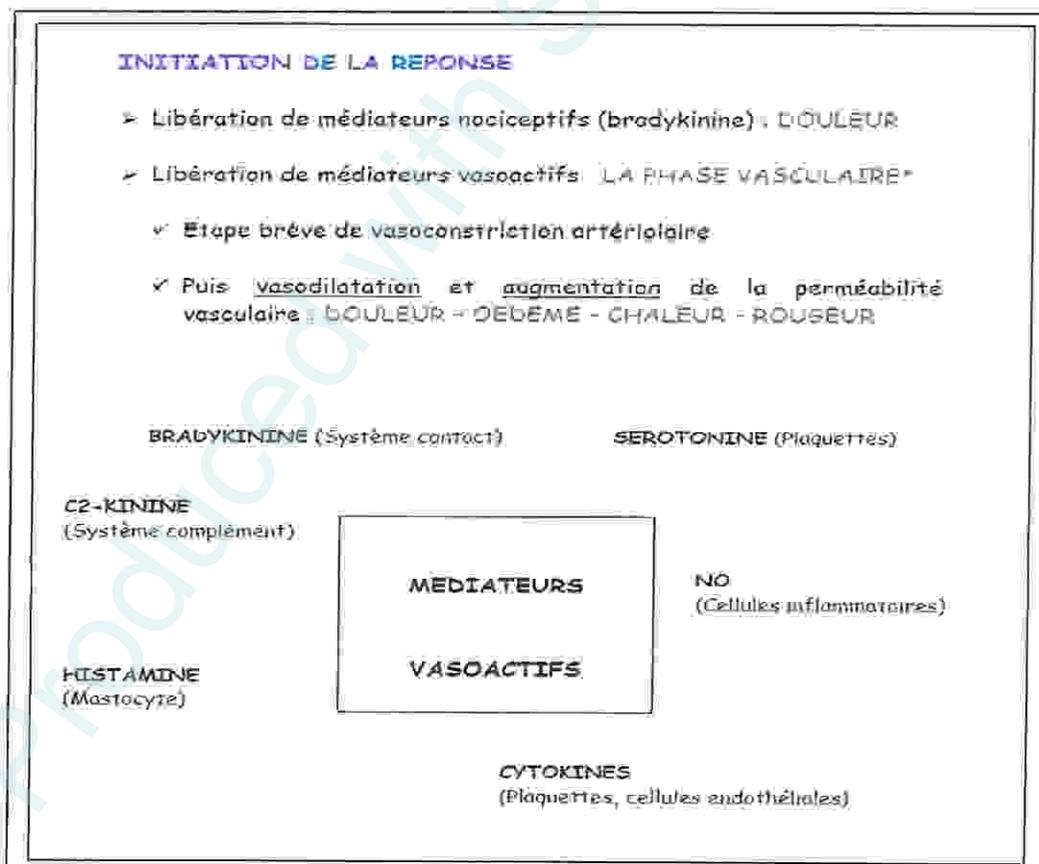


Figure 25: Les mécanismes de la réaction locale aigue ou chronique (exemple d'une plaie). (Rousset et Durand, 1990)

II-1-2- Les signes Biologiques

Pour observer les signes biologiques il existe certains examens primaires à faire tels que :

- ± **L'hémogramme** qui permet de détecter une éventuelle anémie inflammatoire et ou hyperleucocytose :

- **Hyperleucocytose**

Une hyperleucocytose peut être liée à l'action de cytokines (facteurs de croissance, de différenciation, de chimiotactisme) ou de chémokines. Certaines chémokines exercent un effet ciblé sur certaines lignées de cellules sanguines ; l'IL-8 sur le polynucléaires neutrophile, l'éotaxine sur l'éosinophile, le MCP-1 (Monocyte Chemo-attractant 1) sur les monocytes. (Dubost et *al.*, 1994)

- ± **La vitesse de sédimentation** (permet de montrer toutes modifications de la viscosité plasmatique) :

La vitesse de sédimentation ou VS reste un examen de première intention indispensable. Les protéines de l'inflammation sont responsables d'une modification de la viscosité plasmatique, qui conduit à l'empilement des hématies en «rouleaux» qui sédimentent plus vite que les hématies isolées.

Examen biologique de routine de premier recours, dans bon nombre de démarches diagnostiques, la VS a pourtant bien des limites. Des facteurs physiologiques ou des situations non inflammatoires peuvent l'augmenter.

(Dubost et *al.*, 1994)

Selon le même auteur sa normalité peut rassurer à tort; Lorsque devant une situation fruste, la VS est le seul paramètre perturbé, après un bilan simple de première intention, il faut établir une stratégie diagnostique qui doit tenir compte de la rentabilité des examens complémentaires et des coûts entraînés par leur prescription. En cas d'élévation de la VS, avant de conclure que cette élévation est due à un problème inflammatoire, il est indispensable de réaliser une électrophorèse des protéines sériques pour éliminer une dysglobulinémie mono ou polyclonale. De même, l'anémie et la grossesse entraînent une élévation de la VS.

± **Electrophorèse des protéines sériques** (il s'agit de quantifier le taux de protéines plasmatiques, tels que l'albumine, α_1 globuline, α_2 globuline, β_2 globuline, γ globuline) :

L'électrophorèse des protéines peut confirmer le syndrome inflammatoire en cas d'augmentation des fractions α_1 et α_2 globulines associée à un hypoalbuminémie, mais elle peut être en défaut et être tout à fait normale alors que le syndrome inflammatoire est important. Par contre tout son intérêt tient à la recherche d'une hypergammaglobulinémie poly ou monoclonale. (Dubost et al, 1994)

II-2- Approches thérapeutiques

Les glucocorticoïdes sont de puissants agents anti-inflammatoires, aux points d'impact multiples sur les différentes étapes et sur différents mécanismes des réactions inflammatoires. Il est tentant de les utiliser en thérapeutique cependant leurs effets secondaires peuvent être importants, ce qui justifie le développement d'approches alternatives. La meilleure connaissance des interactions moléculaires impliquant les différents acteurs de la réponse inflammatoire permet de mieux juger de l'intérêt de nouveaux ciblage pour de nouveaux traitements. (Rousset et Durand, 1990)

De nombreuses approches intéressantes ont été développées notamment :

II-2-1- L'action sur les cytokines

Nous pouvons utiliser soit des récepteurs solubles de cytokines, soit des anticorps anti-cytokines ou encore des cytokines antagonistes :

Nous avons vu l'importance du rôle joué par les cytokines pro-inflammatoires dans chacune des étapes de la réaction. Pour bloquer leurs effets, trois stratégies peuvent être envisagées (Fig.26) :

- Cytokines antagonistes

Selon le même auteur on peut utiliser des cytokines antagonistes anti-inflammatoires telles que l'IL10 ou le TGF β . Dans la maladie de Crohn, des protocoles ont testé l'efficacité de traitements par l'IL10.

- Récepteurs solubles des cytokines

On peut utiliser des récepteurs solubles capables de lier la cytokine avant que celle-ci ne se fixe à son récepteur membranaire et n'induisse un signal d'activation à la cellule. Dans le cas du récepteur soluble du TNF à forte concentration, on note cet effet compétiteur. Dans la polyarthrite rhumatoïde, certains protocoles en cours utilisent des récepteurs solubles du TNF pour limiter le processus inflammatoire. Il faut noter, toutefois, que la liaison « récepteur soluble-ligand » peut aussi prolonger l'effet de la cytokine en rendant ce ligand moins sensible à la dégradation. Ce résultat s'observe avec le récepteur soluble du TNF à faible concentration ou avec le récepteur soluble de l'IL6. (Rousset et Durand, 1990)

- Anticorps anti-cytokines

Des anticorps monoclonaux « humanisés » anti-cytokines sont utilisés dans certains protocoles, notamment des anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde.

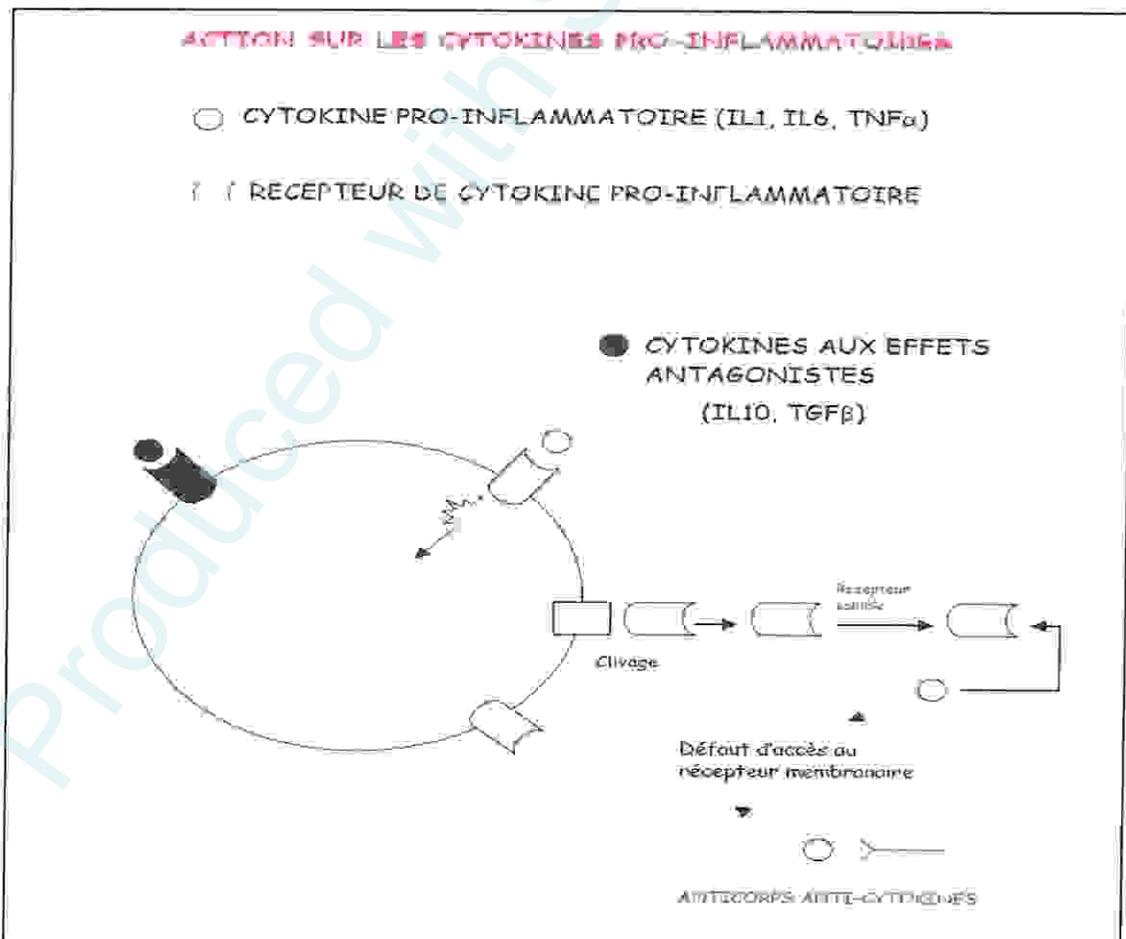


Figure 26 : Action sur les cytokines pro-inflammatoire (Rousset et Durand, 1990)

II-2-2- Effets des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes exercent surtout des effets inhibiteurs qui limitent l'action des principaux médiateurs de la réponse inflammatoire (Fig.27). Les principaux points d'impact sont :

- La synthèse de cytokines (inhibition surtout de la synthèse de l'IL-1, de l'IL-6, et à un moindre degré du TNF α)
- La production des médiateurs lipidiques (baisse de production des prostaglandines et des leucotriènes)
- L'action des protéases (inhibiteurs de la collagénase, de l'élastase, des activateurs du plasminogène)
- La synthèse de NO
- Le trafic et la domiciliation des cellules inflammatoires (inhibition des facteurs chimiotactiques et baisse de l'expression des molécules d'adhérence)
- La perméabilité vasculaire (limitation des processus de vaso-perméabilité).

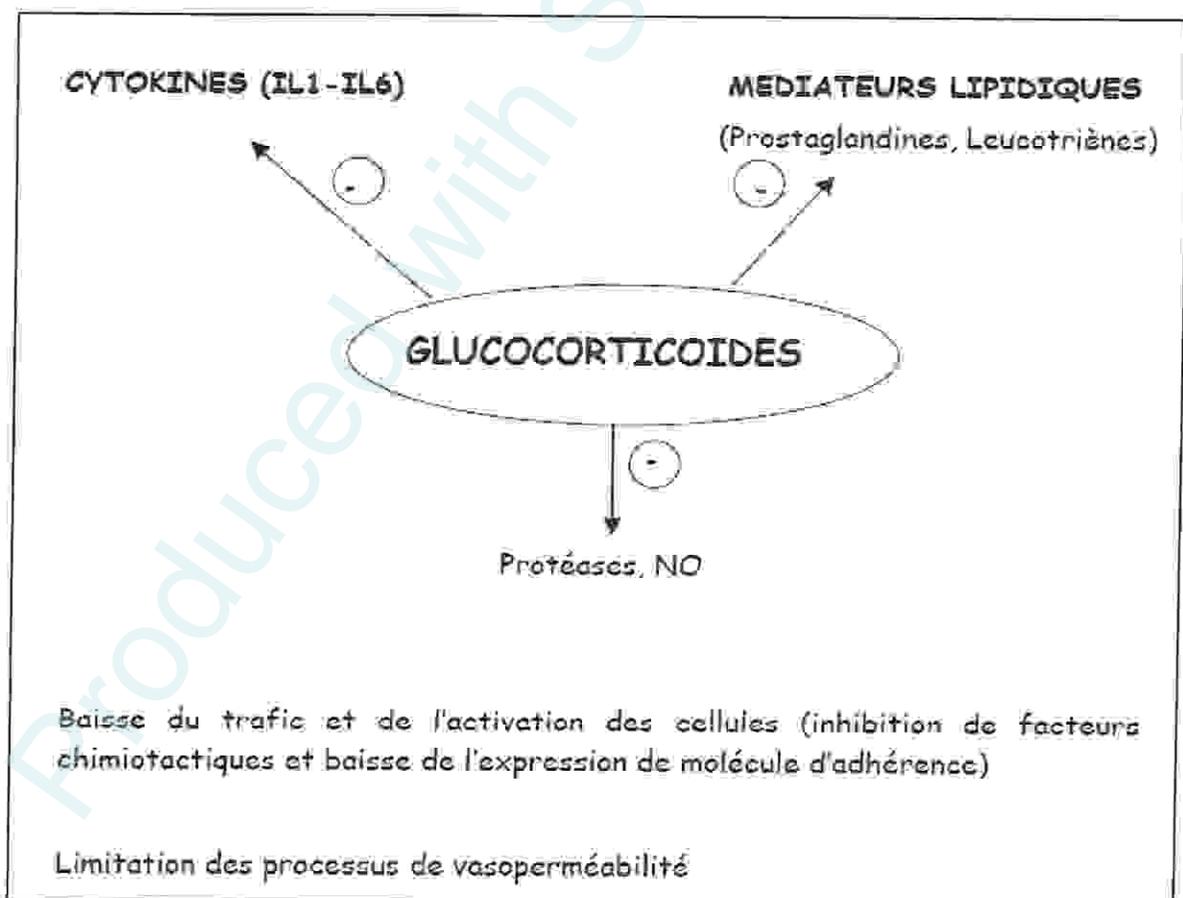


Figure 27 : Action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes (Roussel et Durand, 1990)

II-2-3- L'action sur les médiateurs lipidiques

Pour diminuer la réponse inflammatoire nous pouvons utiliser différents agents thérapeutiques pouvant empêcher les médiateurs lipidiques d'agir : On peut utiliser par exemple, des **antagonistes du PAF-Acether**, des **anti-récepteurs de Leucotriènes**.

Produced with ScanTOPDF

CONCLUSION

Produced with ScantOPDF

Conclusion

Conclusion

L'étude des réactions inflammatoires dues aux streptocoques nous a permis de comprendre quelques mécanismes utilisés par le système immunitaire pour protéger l'organisme. Ce système emploie une série de défenses pour faire face à différents agents infectieux, tels que les streptocoques. Ces derniers ayant un pouvoir pathogène peuvent provoquer de nombreuses maladies comme l'angine, et si ces angines récurrentes ne sont pas traitées peuvent évoluer vers le RAA. La connaissance de ces mécanismes a aidé les scientifiques à mettre en place des traitements pouvant être dirigés soit contre l'inflammation provoquée ou soit contre le pathogène lui-même.

De nos jours les traitements tels que les anti-TNF préconisés par les spécialistes contre l'inflammation, par exemple dans les polyarthrites rhumatoïdes se sont révélés efficaces, ainsi que l'utilisation de la pénicilline pour l'élimination des streptocoques. Dans le but d'empêcher les streptocoques d'adhérer et de pénétrer librement dans les cellules hôtes afin de s'y développer, plusieurs chercheurs sont à pied d'œuvre pour ouvrir de nouvelles perspectives de traitements et de prophylaxie.

De nombreux chercheurs tels que, Gibbons, Ellen, Beachey et Ofek ont prouvés que la protéine M et les LTA (acide lipotéichoïque) avaient un rôle primordial dans l'adhésion des streptocoques de groupe A à la cellule hôte, c'est ainsi qu'ils ont proposé un modèle d'expérimentation qui consiste à inoculer des fractions de protéines M et de LTA à des rats afin d'obtenir des anticorps anti-protéine M et LTA. Une fois injectés, ces anticorps pourront inhiber l'action de la protéine M et de LTA. Plusieurs autres travaux sont en cours et puisque la science ne finit jamais de surprendre, peut être que nous aurons dans un avenir proche des traitements très efficaces et adaptés contre les streptocoques, mettant ainsi totalement fin aux nombreux victimes qu'ils causent.

RESUME

La réaction inflammatoire est un ensemble de mécanismes physiologiques de défense visant à circonscrire et à réparer les lésions tissulaires. Ces lésions peuvent être provoquées par différents pathogènes tel que les bactéries (Streptocoques), virus ou parasites, des traumatismes physiques ou chimiques, les corps étrangers exogènes ou des complexes immuns. Les lésions tissulaires initient une réponse immédiate médiée par des protéines plasmatiques responsables de la production de médiateurs pro-inflammatoires à l'origine des modifications de la perméabilité vasculaire, de la migration de leucocytes au niveau du tissu et de leur activation. Si les agents étrangers ou infectieux peuvent être éliminés, de nouveaux médiateurs anti-inflammatoires sont produits, mettant fin à cette réaction inflammatoire et permettant la cicatrisation. Dans le cas contraire, s'installe une inflammation chronique, siège de fibrose et parfois de granulomes.

Sur le plan clinique, la réaction inflammatoire provoque une vasodilatation responsable d'une augmentation de la chaleur locale, une augmentation de la perméabilité vasculaire à l'origine d'un œdème, et une fièvre, dont le mécanisme fait intervenir les prostaglandines, l'interleukine 1, l'interleukine 6 et le TNF α .

Si le système immunitaire n'arrive pas à subjuguier les streptocoques et que l'inflammation persiste entraînant la plupart du temps le rhumatisme articulaire aigu (RAA) et glomérulonéphrite, alors deux objectifs s'imposent: aider le système immunitaire à éliminer les pathogènes (streptocoques) par l'administration de pénicilline (érythromycine en cas d'allergie) et ensuite utiliser des molécules ayant des propriétés anti-inflammatoires (glucocorticoïdes, anticorps anti-cytokines, cytokines anti-inflammatoires...).

Mots clés: *Streptococcus*, Système immunitaire, immunité innée, infection, inflammation, cytokines pro-inflammatoires, cytokines anti-inflammatoires, angines, RAA, GNA.

Abstract

The inflammatory reaction is a whole of physiological mechanisms of defense aiming circumscribing and at repairing the tissue lesions. These lesions can be caused by different pathogenic Bacteria (Streptococci), virus or parasites, of the physical or chemical traumatism, the exogenic foreign bodies or immune's complex. The tissue lesions initiate an immediate answer mediate by plasmatic proteins responsible for the production of pro-inflammatory mediators to origin of the modifications of the vascular permeability, the migration of leucocytes on the level of fabric and of their activation. If the foreign or infectious agents can be eliminated, of new mediators anti-inflammatory drugs are produced, putting an end to this inflammatory reaction and allowing the cicatrization. In the contrary case, install a chronic ignition, sits of fibrosis and sometimes of granulomas.

On the clinical level, the inflammatory reaction causes a responsible vasodilatation an increase in local heat, an increase in the vascular permeability to origin an oedema, and a fever, whose mechanism use prostaglandins, IL1, IL6 and TNF α .

If the immune system does not manage to subjugate the streptococci ones and that the ignition persists involving most of the time the rheumatoid arthritis acute and glomerulonephritis, then two objectives are essential: to help the immune system to eliminate the pathogenic ones (streptococci) by the administration from penicillin and then to use molecules having properties anti-inflammatory drugs (glucocorticoids, anti-cytokines antibody, cytokines anti-inflammatory drugs...). All in all, it is wise because of the later risk of Rheumatoid arthritis acute and Glomerulonephritis, to treat all the anginas considered as streptococci origin by penicillin, in the event of allergy the erythromycin.

Keys words: *Streptococcus*, immune system, innate immunity, infection, inflammation, pro-inflammatory cytokine, anti-inflammatory cytokine, throat infection, RAA, GNA.

BIBLIOGRAPHIE

Produced with ScantOPDF

REFERENCE BIBLIOGRAPHIE

- **David Male** (2005) Immunologie aide-mémoire illustré, 4^{ème} Edition De Boeck, 141p.
- **Revillard** (2001) Immunologie de Revillard, 4^{ème} Edition De Boeck université,
- **B. Devulder, PY. Hatron, E. Hachulla** (2002), Médecine interne, Abrégé Masson, 104p.
- **Le Minor.L et Véron.M** (1982) Bactériologie médicale, Flammarion médecine science, Paris. 773p.
- **Sergio Marques** (2007) Mémoire réalisé en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Médecine, Cinq cas de Septicémie à *Streptocoque Bovis* à caractère épidémiologique dans un service néonatal, 153p.
- **Le Minor.L et Véron.M** (1989) bactériologie médicale deuxième édition ; Paris 1989. 705p.
- **Gastinel.P** (1949) Précis de Bactériologie médicale, Edition Masson, Paris (VI^{ème}), 1040p.
- **Avril J-L, Dabernat H, Denis F et Monteil** (2000) Bactériologie clinique, 3^{ème} Edition Ellipses Paris: 602p.
- **Pilet C, Bourdon J.L, Toma B, Marchal, N Balbaster C et Person J.M** (1987) Bactériologie médicale et vétérinaire systématique bactérien, Biologie appliquée Doin, Editeurs-Paris. 372p.
- Article publié par **Madeleine.W Cunningham** (2000) Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections du Department of Microbiology and Immunology, University of Oklahoma Health Sciences Center, 42p.
- **Courtney, H. S., I. Ofek, and D. L. Hastý.** 1997. M protein mediated adhesion of M type 24 *Streptococcus pyogenes* stimulates release of interleukin-6 by HEp-2 tissue culture cells. FEMS Microbiologie p65-70.
- **Abdoulaye. A** (2005), Mémoire réalisé en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Médecine, incidence du streptocoque bêta hémolytique du groupe A chez les enfants de 5 à 15 ans dans le service ORL de l'hôpital Gabriel Touré, 78p
- **Touré. A** (2004), Mémoire réalisé en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Pharmacie, place des streptocoques pyogènes dans les infections de peau et de gorge chez les enfants à bamako, 74p.

Références bibliographiques

- **Bourdon J.I et Machal N** (1973), technique bactériologique. Doin Editeur- Paris. 335p
- **Carbonnelle C; Denis F; Marmonie A; Pinon G et R. Vargues** (1987), bactériologie médicale, techniques usuelles, SIMEP, Paris. 330p
- **Beloni. R, Talimna.R.H et Rahal.K** (2000), techniques microbiologiques, études cyto-bactériologiques et biochimique du liquide céphalorachidien. Institut pasteur d'Algérie. 52p
- **Frobisher F** (1976) microbiologie clinique. HRW Ltee, Montréal, Toronto.507p
- **Boutata F, Guerroui.S, Lasfer.O,** (2007), Mémoire réalisé en vue de l'obtention du diplôme d'ingénieur génie biologique, la contribution à l'étude des streptococaceae et de leur pouvoir pathogène : RAA 51p
- **Delarras. C** (1998), microbiologie, 90 heures de travaux pratiques. Gaitan Marin-Editeur,Paris. 276p
- **Recommandation de l'OMS** (2002) standardisation et l'antibiogramme en médecine humaine à l'échelle nationale. 115p
- **Rousset et Durand,** (1990), diagnostic difficile en médecine interne, édition Maloine. 104p
- **Dubost JJ, Soubrier M, Meunier MN, Sauvezie,** Rev. Med. Interne. 1994, p727-733.

Produced with Scantopdf

Références bibliographiques

SITE INTERNET

[1] US department health and human services (2003) Understanding the immune system how it works

www.niaid.nih.gov (consulté à la date du 1 avril 2010).

[2] Réaction inflammatoire: Aspect Biologiques et cliniques (conduite à tenir), Anonyme.

www.yopdf.com/streptocoque-html (consulté à la date du 5 avril 2010)

[3] Article Wikipédia (2010) Cellules immunitaires.

http://fr.wikipedia.org/wiki/Cellule_immunitaire (consulté à la date du 15 avril 2010)

[4] Michele pirazzini, Fun science gallery (2005) Cellules sanguines.

www.funsci.com (consulté le 15 avril 2010)

[5] Encyclopédie Microsoft encarta (2008) (consulté à la date du 1 mai 2010)

[6] Garland publishing/Elsevier science (2000)

http://www2.vet-lyon.fr/ens/immuno/images_immuno/1-12diapedese2.jpg (consulté à la date du 1 mai 2010)

[7] Anonyme, les streptocoques

<http://anne.decoster.free.fr/strepto/strepto.htm> (consultation le 13 avril 2010)

[8] Monographie sur le rhumatisme articulaire aigu (2000)

<http://www.sante.dz/Dossiers/direction-prevention/raa.PDF> (consultation le 03 juin 2010)

[9] La scarlatine ou fièvre écarlate

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Scarlatine> (consultation le 28 mai 2010)

[10] Glossaire des maladies infectieuses, annuaire médical

<http://www.pudendalsite.com/scarlatine.php> consultation le 28 mai 2010

Références bibliographiques

[11] Érysipèle

<http://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89rysip%C3%A8le>

[12] Enfant malade, l'impétigo (2008)

<http://www.cps.ca/soinsdenosenfants/enfantmalade/impetigo.htm> (consultation le 29/05/2010)

[13] Formation médicale continue J mazerereuw hautier (2006)

<http://sfdermato.actu.com/sfdp/impetigo.pdf> (consultation le 29/05/2010)

Produced with ScanTopDF