



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 71

ACTUALITES DIAGNOSTIQUES THERAPEUTIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Asmae ES-SEBBAR

Née le 07 Juin 1996 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Rhumatisme articulaire aigu, Cardiopathie rhumatismale chronique,
Streptocoque, Prévention, Traitement

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العزيز الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

1. DOYENS HONORAIRES :

2. 1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général	Mr. Mohamed KARRA

** Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

3. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- [Doyen de FMPO](#)
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef](#)

[Maternité des Orangers](#)

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)

[Rabat](#)

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique__

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale

Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Enseignants Militaires
Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Doyen de la FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

** Enseignants Militaires*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [*Directeur Hôp.Ar-razi Salé*](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [*Doyen de la FMP Abulcassis*](#)
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
[*Youssef*](#)
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie [*Directeur Hôp. My*](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [*Directeur Hôp.Cheikh Zaid*](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
* *Enseignants Militaires*
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

Khalifa

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Sina

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Aff Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Mohammed V

Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. Cheikh**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI**

Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 * Enseignants Militaires
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGGOUBI Mohammed
 * Enseignants Militaires
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Hôpital Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *

Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur**

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie

Pr. AOUFI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *

Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Pr. BENCHEBBA Driss *

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pr. AIT EL CADI Mina

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pr. AMOR Mourad

Pr. AWAB Almahdi

Pr. BELAYACHI Jihane

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr. BENCHEKROUN Laila

Pr. BENKIRANE Souad

Pr. BENNANA Ahmed*

Pr. BENSCHIR Mustapha *

Pr. BENYAHIA Mohammed *

Pr. BOUATIA Mustapha

Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr. CHAIB Ali *

Pr. DENDANE Tarek

Pr. DINI Nouzha *

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr. ELFATEMI Nizare

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Pr. EL HARTI Jaouad

Pr. EL JAOUDI Rachid *

Pr. EL KABABRI Maria

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane *
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
Pharmacie
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la**

Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham *
 Pr. BENZAOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. DOBLALI Taoufik
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSI Karim*

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Microbiologie
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
 Pr. EL ASRI Fouad*
 Pr. ERRAMI Nouredine*
 Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 O.R.L
 O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie

Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNIE NE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUG Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

4. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

** Enseignants Militaires*



Dédicaces

Je dédie cette thèse à...



A ALLAH

Je remercie le bon dieu

Tout puissant

De m'avoir donné la force

Pour survivre, ainsi que l'audace

Pour dépasser toutes

Les difficultés



A mes chers parents :

*Maman ! Papa ! Votre présence, votre soutien,
et votre amour inconditionnel me nourrissent chaque jour.
Vous représentez pour moi ma source d'inspiration et ma force.
Vous avez fait tant de sacrifices pour m'assurer une très bonne
éducation et formation, et vous avez toujours cru en moi et accompagné
dans toutes mes décisions et épreuves difficiles. Je vous en suis
extrêmement reconnaissante !*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour profond
et le respect que je porte à votre égard. Puisse Dieu, le tout puissant,
vous préserver et vous accorder bonheur, santé et longue vie ,afin
que je puisse à mon tour vous combler.*

Je vous aime ! Et merci d'illuminer chaque jour ma vie !



A mon cher frère Safouane Es-sebbar :

*En témoignage de mon amour illimité envers toi,
je te dédie ce travail.*

*Merci d'être là à mes côtés, toujours prêt à me motiver
et m'encourager dans mes projets professionnels et artistiques. Je
m'estime heureuse de t'avoir comme frère et meilleur ami.*

*Que Dieu te protège et t'offre le meilleur avenir,
et puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais.*

!



A ma très chère grand-mère Yamna Achir :

*Tu es le soleil de notre famille, et le secret de notre réussite.
Ces quelques mots ne sauraient exprimer toute l'admiration
et l'amour infini que je te dois. Que Dieu te préserve et t'accorde santé
et prospérité. Je te dédie ce travail ma douce et tendre mami en
témoignage de l'immense amour que je te porte.*



A ma chère tante , Fatna Es-sebbar :

*Je ne saurais exprimer l'amour et l'admiration que je porte pour toi .
Tu représentes pour moi ma meilleure amie , ma confidente, et ma source
d'inspiration .Merci pour ta présence, ton soutien, ta bonne humeur
et tes surprises. Je suis extrêmement contente de pouvoir te présenter
par ce travail le témoignage de mon profond amour pour toi.*

Je te souhaite une vie pleine de joie et de bonne santé.

Tu me manques beaucoup ,je t'aime Tati !



A mes chers cousins et cousines :

Khokha El ,Fatine Ess,Walid El ,Nabil Mgh,Marouane Ess...

Malgré la distance qui nous sépare, vous êtes gravés à jamais dans mon cœur. Je vous remercie pour votre sympathie sans égal et votre affection si sincère. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de bien-être.

A ma cousine et best friend Dr.Israe Mghili :

Avec toi j'ai partagé et je partagerai encore des moments uniques et exceptionnels. Tu es ma sœur, ma meilleure amie ,et ma confidente.

Sans toi la vie n'a simplement pas de goût. Merci pour tous les encouragements et les conseils que tu m'as apportés. Je te dédie ce travail et je te souhaite bonheur joie et réussite dans ta vie . Que notre fraternité et amour soient éternels ma douce cousine !



A mes tendres tantes , Fatima Es-sebbar ,Amina

Ess, Karima Ess, Soumia :

*En témoignage de mon amour infini et mon respect à votre égard ,je
vous remercie profondément d'avoir toujours été disponibles pour moi,
et de m'avoir choyé.*

A mes oncles : Rachid Idrissi Yahyaoui , Younes I.Y ,

Simohammed I.Y , Hamid I.Y, Simohammed Ess , et leurs épouses :

*Veillez tous trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance
et ma gratitude les plus distinguées. Merci de m'avoir soutenu et tenu la
main tout au long de mon parcours, vous comptez
énormément pour moi !*



To my uncle Dave :

I wish to express my deepest gratitude to you ,and I would like to recognize the precious encouragement and support that you provide to me.Thank you for being a part of our family.

A mes très chers amis et collègues :

Chaimae Faris ,Nirmine Elfellah ,Rania Chakir, Inass Nassi, Rihab Elbouenani, Zineb Sabur ,Sara Rabbaoui,Salma Elhouari,Meryem B,Younes Arraji,Marouane Oulma,Adam Tagmouti,Yassin Erregragui,Simo Lahlou ,Yassine Belcaid ...

Je vous dédie ce travail en témoignage de la sincère amitié qui nous unit depuis tant d'années.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de mentionner. Merci !





Remerciements

***A notre maître, Président de thèse
Monsieur le Professeur Mimoun ZOUHDI
Professeur de Microbiologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat***

*Vous nous avez accordé un énorme honneur et un immense privilège
en acceptant d'être le président de notre jury de thèse.*

*Vos qualités scientifiques et vos valeurs humaines forcent
le respect et l'admiration.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage
de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre
immense respect à votre égard.*



A notre Maitre et Rapporteur de thèse :
Monsieur le Professeur Yassine SEKHSOUKH
Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat

Je vous remercie pour la gentillesse, l'intérêt et la pertinence avec lesquelles vous avez dirigé ce travail malgré vos diverses occupations et missions. J'ai eu le plaisir et le privilège de pouvoir travailler sous votre direction, j'ai trouvé auprès de vous / le guide qui m'a accueilli avec sympathie, sourire et bienveillance.

Vos compétences, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre agréable comportement à notre égard m'inspirent une grande admiration et un profond respect.

J'espère être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée et vous prie cher maître, de trouver ici le témoignage de ma vive reconnaissance et ma profonde gratitude.



***A Notre Maître et Juge de thèse,
Mr Ahmed GAOUZI
Professeur en Pédiatrie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat***

*Nous sommes très honorés de vous avoir parmi ce jury de thèse.
J'ai eu personnellement le plaisir et la chance d'avoir bénéficié
de votre encadrement au sein du service de pédiatrie
en tant qu'externe en 4ème année de médecine .
Merci pour la simplicité et la spontanéité que vous
avez témoigné en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.
Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime
que je porte à votre personne.*



***A notre Maitre et Juge de thèse
Madame le Professeur Saida TELLAL
Professeur de Biochimie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat***

*Je vous remercie pour le privilège que vous nous
avez accordé en acceptant de siéger parmi ce jury honorable.*

*Nous avons trouvé auprès de vous un accueil bienveillant
et chaleureux, et nous avons profité de votre grande expérience et
précieuses valeurs humaines.*

*Je vous dédie ce travail en témoignant de nos sincères
remerciements et notre grande reconnaissance.*



***Liste
des abréviations***

LISTE DES ABREVIATIONS:

AAS	: Acide acétylsalicylique
ACC	: American College of Cardiology
AHA	: American Heart Association
AINS	: Anti inflammatoires non stéroïdiens
AI	: Accident ischémique transitoire
AJI	: Arthrite juvénile infantile
ARPS	: Arthrite réactive post streptococcique
ASDOR	: Anticorps anti streptodornase B
ASLO	: Anticorps antistreptolysines O
AVC	: Accident vasculaire cérébral
BAV	: Bloc auriculo ventriculaire
BBP	: Benzathine Benzylpenicilline
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CR	: Cardite rhumatismale
CRC	: Cardiopathie rhumatismale chronique
CRP	: Protéine C réactive
CS	: Chorée de Sydenham
ECG	: Electrocardiogramme
EI	: Endocardite infectieuse
FA	: Fibrillation atriale
FEVG	: Fraction d'éjection du ventricule gauche

GR	: Globules rouges;
HBP	: Heparin Binding Protein
hs-CRP	: High-sensitivity C-reactive protein
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
IC	: Insuffisance cardiaque
ICT	: Index cardio thoracique
IM	: Insuffisance mitrale
MBL	: Manose Binding Lectin
MDA	: Malondialdehyde;
NET	: Neutrophil Extracellular Traps
NFS	: Numération Formule Sanguine
OAP	: Œdème aigu du poumon
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PANDAS	: Paediatric Autoimmune Disorders Associated with Streptococcus infections
PCO	: Protein carbonyl
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
RAA	: Rhumatisme articulaire aigu
SCTS	: Syndrome de choc toxique streptococcique
SGA	: Streptocoque bêta hémolytique du groupe A
SLO	: Streptolysine O
SNC	: Système nerveux central

TAC	: Total antioxidant capacity
TDR	: Test de diagnostic rapide
TNF	: Tumor necrosis factor
ULN	: Upper Limit Normal
VCAM1	: Vascular cell adhesion protein 1
VS	: Vitesse de sédimentation
WHF	: World Heart Federation

***Liste
des illustrations***

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Jean-Baptiste Bouillaud.....	7
Figure 2 : Diagramme schématique de la classification des espèces de Streptococcus les plus importants.....	10
Figure 3 : Les types d'hémolyse.....	11
Figure 4: Structure d'une protéine M.....	13
Figure 5 : Aspect morphologique de SGA disposé en paires et en chainettes , et adhérant aux cellules hôtes.....	16
Figure 6: Colonies bêta-hémolytiques de streptocoque du groupe A.....	18
Figure 7: Schéma de la structure du streptocoque plaçant les différents antigènes.....	19
Figure 8: Rôle de la capsule dans la virulence.....	20
Figure 9: Caractéristiques de la séquence complète de la protéine M6.....	23
Figure 10: Images microscopiques (×450) de SGA riches en protéine M d'un sujet non immunisé par des anticorps (A), et après l'addition d'anticorps spécifiques (B).....	24
Figure 11: L'interaction entre M1 et le fibrinogène à l'origine du syndrome du choc toxique [26]. ..	26
Figure 12: Représentation schématique du streptocoque β-hémolytique du groupe A (SGA) et de son interaction avec l'environnement.....	28
Figure 13: Comparaison de l'activation des lymphocytes T par un antigène (A) et par une toxine superantigénique (B).....	33
Figure 14: Modèle montrant le rôle du gène de régulation dans l'infection cutanée.....	35
Figure 15: Pathogénie du RAA.....	42
Figure 16: Taux de prévalence et de mortalité due à la CRC au niveau mondial.....	45
Figure 17: Incidence du RAA pour les enfants âgés de moins de 20 ans, taux annuel moyen d'hospitalisation initiale pour 100 000, 2010-2014.....	47
Figure 18: Carte des taux normalisés selon l'âge du RAA pour 100 000 Autochtones et insulaires du détroit de Torres de moins de 45 ans.....	49
Figure 19: Prévalence de tous les cas de CRC par 100 000 aborigènes et insulaires du détroit de Torres âgés de moins de 55 ans, par groupe de région autochtone (2015-2017).....	50
Figure 20: Dépistage écho auprès des écoliers, Afrique 2000–2010. Approches clinique versus échocardiographie.....	54
Figure 21: Répartition de l'incidence du RAA selon la tranche d'âge entre 2000 et 2010.[55].....	57
Figure 22: Répartition géographique de l'incidence du RAA au Maroc.....	58

Figure 23: Répartition géographique de la prévalence de la CRC dans le territoire marocain.....	59
Figure 24: Réponse immunitaire à réaction croisée dans le RAA.....	63
Figure 25: Homologie de séquences entre la myosine cardiaque humaine et le peptide NT4 responsable de la myocardite.....	64
Figure 26: La réponse immunitaire croisée du SGA au niveau cardiaque	66
Figure 27: Mécanisme d'induction de la valvulopathie.....	67
Figure 28: Événements séquentiels de la lésion valvulaire rhumatismale à l'hypertrophie ventriculaire gauche	69
Figure 29: Formation de complexe entre le collagène de type IV et le PARF (peptide associated with rheumatic fever) de la protéine M dans les membranes basales sous-endothéliales	71
Figure 30: Manifestations articulaires du RAA.....	72
Figure 31: Manifestations cutanées du RAA.....	73
Figure 32: Base moléculaire et cellulaire de la chorée de Sydenham.	74
Figure 33: Angine streptococcique	76
Figure 34: Aspect macroscopique typique d'une valvulopathie rhumatismale mitrale avancée avec fusion bicommissurale	82
Figure 35: Plusieurs nodules sous-cutanés sur les proéminences osseuses de la colonne vertébrale, omoplates , la tempe gauche , genou et coude.....	86
Figure 36: Erythème marginé de Besnier chez une fille de 3 ans.....	87
Figure 37: La relation entre NLR , VS ,CRP et PNN . Le NLR a une corrélation significativement positive avec la CRP et le nombre de globules blancs	91
Figure 38: Radiographie frontale de thorax montrant une cardiomégalie avec une hypertrophie de l'oreillette gauche et une calcification linéaire (flèches noires) le long des bords cardiaques :[105] ..	100
Figure 39: Radiographie du thorax montrant un œdème pulmonaire bilatéral chez un enfant avec insuffisance mitrale et aortique rhumatismales	100
Figure 40: Tendances sur l'électrocardiogramme d'un BAV 1 ^{er} degré.....	101
Figure 41: Prévalence de la cardiopathie rhumatismale selonle mode de dépistage. Examen clinique versus échographie cardiaque.....	103
Figure 42: Images schématiques de la valve mitrale en systole :	106
Figure 43: Images schématiques de la valve mitrale en diastole :	106
Figure 44: Échocardiographie Doppler d'un enfant présentant une insuffisance mitrale sévère.	112
Figure 45: Échocardiographie Doppler d'un enfant présentant une sténose mitrale sévère.	113
Figure 46: Stratégie diagnostique en cas de chorée	123

Figure 47: Stratégie diagnostique en cas d'arthrite.....	123
Figure 48: Stratégie diagnostique en cas de cardite.....	124
Figure 49: Stratégie diagnostique en cas de nodules sous cutanés ou érythème marginé.....	124
Figure 50: Radiographie thoracique montrant le remplacement mécanique de la valve mitrale et de la valve aortique après une chirurgie cardiaque chez un enfant de 14 ans souffrant de CRC compliquée d'un OAP.	155
Figure 51: Radiographie thoracique réalisée 6 mois après le remplacement valvulaire par prothèse mécanique	155
Figure 52: Moyens thérapeutiques et préventifs actuels et voies de recherche	158

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I: Streptocoques β -hémolytiques et principales espèces de groupe A, B, C, F ou G	15
Tableau II: Caractères principaux d'identification des SGA.....	17
Tableau III: Exemples de sérotypes M associés à des présentations cliniques et épidémiologiques spécifiques.....	25
Tableau IV: Récapitulatif des facteurs de virulence du SGA	34
Tableau V: Manifestations pathogènes liées SGA	36
Tableau VI: Effets directs et indirects des déterminants environnementaux et des systèmes de santé sur les RAA/CRC	40
Tableau VII: Estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) concernant les tendances en matière CRC de : 2000 à 2012.....	44
Tableau VIII: Les données les plus récentes sur l'incidence du RAA rapportée dans la littérature[41].	45
Tableau IX: Incidence annuelle de RAA pour 100 000 habitants (moyenne sur une période de 3 ans : 2015-2017) selon l'âge et la population étudiée	48
Tableau X: Enquêtes en milieu scolaire sur la prévalence des CRC basées sur le dépistage clinique suivi d'une confirmation par échocardiographie.....	56
Tableau XI: Caractéristiques épidémiologiques des sujets atteints de RAA selon une étude rétrospective à Fès	61
Tableau XI: Échelle d'évaluation clinique Red X pour Chorée de Sydenham.....	85
Tableau XIII: Données de laboratoire vs implication valvulaire chez les patients atteints de RAA ..	90
Tableau XIV: Moyenne et ULN pour le titre ASLO chez les enfants rapportés dans les études.....	96
Tableau XV: Les valeurs médianes estimées et la limite supérieure de la normale à 80% pour cinq groupes d'âge sont présentées dans le tableau suivant	97
Tableau XVI: Cardiopathie rhumatismale confirmée chez les sujets âgés de moins de 20 ans : (A ou B ou C ou D)	108
Tableau XVII: Cardiopathie rhumatismale confirmée chez les sujets âgés de plus de 20 ans (A ou B ou C ou D)	109
Tableau XVIII: Forme limite ou « borderline » de valvulopathie rhumatismale (A ou B ou C) :....	110
Tableau XIX: Critères d'une valvulopathie rhumatismale exclue	111
Tableau XX: Critères de Jones révisés du RAA 2015.....	117

Tableau XXI: Comparaison des recommandations anciennes et actuelles pour l'évaluation de la cardite dans le cas du RAA suspecté et confirmé	119
Tableau XXII: Principaux diagnostics différentiels du rhumatisme articulaire aigu selon le mode de présentation.	126
Tableau XXIII: Différences entre le RAA et l'ARPS :.....	127
Tableau XXIV: Antibiothérapie injectable en cas de RAA.....	142
Tableau XXV : Traitement des amygdalopharyngites à streptocoque du groupe A.	143
Tableau XXVI: Recommandations australiennes 2012 pour le traitement anti inflammatoire dans le RAA [134] :	147
Tableau XXVI: Médicaments utilisés dans l'insuffisance cardiaque.....	148
Tableau XXVIII: Médicaments antiépileptiques utilisés en cas de chorée sévère	150
Tableau XXIX: Indications du traitement chirurgical dans la CRC chez l'enfant.....	153
Tableau XXX: Récapitulatif des indications du traitement du RAA et de la CRC.	156
Tableau XXXI: Liste des vaccins candidats	162
Tableau XXXII: Prévention secondaire : médicaments, posologie et mode d'administration :	167
Tableau XXXIII : Facteurs influençant la durée de la prophylaxie secondaire.....	168
Tableau XXXIV: Durée de la prophylaxie secondaire.....	169



Sommaire

INTRODUCTION	1
I-HISTORIQUE:	5
II. EPIDEMIOLOGIE:	9
1. Agent pathogène :	9
1.1. Rappel bactériologique :	9
1.1.1. Taxonomie et caractères généraux :.....	9
1.1.2. Classification des streptocoques:	10
1.1.2.1. Type d'hémolyse produite sur gélose au sang :	10
1.1.2.2. Classification par les caractères morphologiques :	11
1.1.2.3. Classification de Rebecca Lancefield :.....	12
1.1.2.4. Sérotypage de la protéine M et génotypage du gène emm «typage moléculaire » :	12
1.1.2.5. Classification par les caractères biochimiques :.....	14
1.2 - Streptocoque bêta hémolytique du groupe A :	16
1.2.1 – Caractères morphologiques :	16
1.2.2- Caractères biochimiques :	16
1.2.3- Caractères culturels :	17
1.2.4 –Caractères antigéniques :	19
1.2.4.1- Constituants de la structure du SGA :	20
1.2.4.1.1. Capsule :	20
1.2.4.1.2. Paroi du SGA :	21
1.2.4.1.3. Couche protéinique :	22
1.2.4.2. Caractéristiques des substances antigéniques diffusibles élaborées par SGA :	29
1.2.5- Pouvoir pathogène :	36
2. Modes de transmission :	37
3. Facteurs favorisants :	37
3.1- Infection antérieure à SGA de la gorge et de la peau en tant qu'initiateur de RAA :	37
3.2- Âge :	38
3.3 - Sexe :	39
3.4- Facteurs environnementaux et socioéconomiques :	39
3.5- Facteurs liés au système de santé :	40
3.6- Sous-alimentation :	40
3.7- Influence saisonnière :	41

3.8-Facteurs liés à l'hôte :	41
4. Répartition géographique :	43
4.1-Mondiale :	43
4.1.1-Dans les pays développés :	46
4.1.2. Dans les pays en voie de développement :	53
4.2-Au Maroc :	56
III-PHYSIOPATHOLOGIE DU RAA :	63
1. Au niveau du cœur :	64
2- Au niveau des articulations :	72
3-Au niveau cutané :	73
4-Au niveau du SNC :	73
IV-ETUDE CLINIQUE:	76
1-Signes cliniques :	76
1.1-Antécédents d'infection streptococcique :	76
1.2.- Symptômes précoces :	77
1.3- Atteintes systémiques caractéristiques :	77
1.3.1- Articulaires :	77
1.3.2-Au niveau cardiaque :	79
1.3.3-Au niveau du tissu nerveux :	83
1.3.4-Au niveau des tissus cutanés :	86
2- Signes paracliniques :	88
2.1 -Diagnostic biologique :	88
2.1.1-Signes d'inflammation générale non spécifiques :	88
2.1.2-Diagnostic bactériologique spécifique : Preuve d'infection streptococcique :	92
2.1.2.1.Diagnostic direct :	92
2.1.2.2.Diagnostic indirect :	94
2.2 –Etude radiologique ,électrique et échographique :	99
2.2.1-Radiographie thoracique :	99
2.2.2-Electrocardiogramme(ECG) :	101
2.2.3-Echocardiographie Doppler:	102
2.2.3.1.Intérêt :	102
2.2.3.2.Critères diagnostiques d'une valvulopathie rhumatismale :	104

V-CRITÈRES DIAGNOSTIQUES :	115
VI-DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DU RAA:	126
1-En présence d'une arthrite :	127
1.1-Arthrite réactive post streptococcique (ARPS):	127
1.2-Arthrite juvénile idiopathique :	128
1.3-Ostéomyélite aiguë :	128
1.4-Arthrite septique :	129
1.5-Hémoglobinopathies : drépanocytose :	129
1.6-Lupus érythémateux disséminé :	129
1.7-Leucémies aiguës et affections malignes de l'enfant :	129
2-En présence d'une cardite :	130
2.1-Devant l'endocardite :	130
2.2-Devant la myocardite :	131
2.3-Devant la péricardite :	131
3-Devant la chorée :	131
VII-EVOLUTION ET COMPLICATIONS :	133
1-Évolution sans traitement :	133
2-Évolution sous traitement :	133
3-Complications :	134
3.1-Fibrillation atriale (FA):	135
3.2-Accident vasculaire cérébral (AVC):	136
3.3-Insuffisance cardiaque :	136
3.4-Endocardite infectieuse(EI):	137
3.5-Cardiopathie rhumatismale et grossesse :	137
VIII-TRAITEMENT :	141
1-Traitement médical du RAA :	141
1.1-Repos au lit :	141
1.2-Antibiothérapie :	141
1.3- Traitement anti inflammatoire :	144
1. 3.1- Aspirine et salicylés :	144
1.3.2-Corticostéroïdes :	146
1.4-Traitement symptomatique :	148
1.4.1-Traitement de l'insuffisance cardiaque :	148

1.4.2-Traitement de la chorée :.....	149
2-Traitement chirurgical de la cardite rhumatismale :	150
2.1-Buts :	150
2.2-Intérêt :	151
2.3-Indications :	153
2.4-Complications et suivi de la chirurgie :	154
IX-PRÉVENTION :	158
1-Prévention primordiale :.....	159
2-Prévention primaire :.....	159
2.1-Antibiothérapie :	159
2.2-Vaccination :	161
2.2.1-Vaccin issu de la partie N-term :	163
2.2.2 -Vaccin issu de la partie C-term :	163
2.2.3- Vaccin dérivé de l'antigène du groupe A :.....	164
2.2.4-Vaccin dérivé de la C5a peptidase streptococcique (SCPA) :	164
3-Prévention secondaire :	165
3.1-Intérêt et moyens :.....	165
3.2-Facteurs influençant la durée de la prophylaxie secondaire :	168
3.3-Durée de la prophylaxie secondaire :	168
4-Prévention de l'endocardite infectieuse :	170
5-Progamme national de lutte contre le RAA :.....	170
5.1-Objectifs :	170
5.2-Stratégie :	171
5.3- Indicateurs :	171
5.4- Bilan épidémiologique :.....	172
CONCLUSION	174
RESUMES	176
BIBLIOGRAPHIE	180



Introduction

Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) est une complication auto immune retardée, inflammatoire et non suppurative qui se produit 2 à 4 semaines après à une infection par le *streptocoque bêta hémolytique du groupe A* (SGA),le plus souvent pharyngée[1].

Il s'agit d'un véritable syndrome post streptococcique caractérisé notamment par son caractère auto immunitaire et son atteinte multi systémique survenant sur un terrain de susceptibilité génétique .Le RAA survient généralement chez l'enfant entre 5 et 10 ans. Il est exceptionnel au-dessous de 3 ans et rare au-dessus de 25 ans [2,3].

Les manifestations de la maladie sont diverses, avec atteinte préférentielle des articulations et du cœur , tandis que les manifestations au niveau de la peau et du système nerveux central (SNC) surviennent moins fréquemment . Il s'agit généralement d'une maladie fébrile aiguë et souvent auto-limitante. Une atteinte cardiaque peut cependant entraîner une valvulopathie progressive et chronique . Deux aspects revêtent alors une importance particulière en cas de RAA: le tableau clinique aigu ainsi que le développement d'une cardiopathie rhumatismale chronique(CRC) plus tardivement . Celle-ci est caractérisée par des séquelles cardiaques notamment valvulaires, et s'installe suite à une attaque initiale sévère ou des attaques récurrentes de la maladie non traitée. La CRC est la cause principale d'insuffisance cardiaque chez les enfants et les jeunes adultes dans les pays émergents mais aussi parmi les populations autochtones de quelques pays développés. Elle conditionne vivement le pronostic de ces patients, car elle est à l'origine de lésions valvulaires irréversibles pouvant se compliquer de : Fibrillation auriculaire, accident vasculaire cérébral, endocardite infectieuse , voir le décès en l'absence d'une chirurgie valvulaire coûteuse [4,5,6].

Décrits par Jones en 1944, et révisés périodiquement, les critères de Jones représentent le pilier angulaire du diagnostic du RAA, ils ont été modifiés plus récemment en 2015 par l'American Heart Association (AHA). Cette révision ambitieuse rapproche les

directives internationales pour le diagnostic du RAA , en incluant l'échocardiographie Doppler pour diagnostiquer précocement l'atteinte cardiaque, et en définissant des populations à faible, moyen et haut risque ,en prenant en considération la variabilité clinique du RAA dans les populations à haut risque [7].

Alors qu'il est devenu une maladie virtuelle dans les pays industrialisés, le RAA demeure un problème de santé publique au Maroc, avec une incidence hospitalière de 4,7% ,mais également dans les pays en voie de développement comme l'indique la prévalence élevée de sa complication majeure , la CRC. En effet , cette dernière touche encore entre 15 et 20 millions d'individus dans le monde, pour la plupart des enfants et de jeunes adultes vivant dans des pays en voie de développement [2,8].

Les efforts consentis en matière de prévention améliorent nettement la prise en charge de cette pathologie ,et ils se basent sur le traitement des infections pharyngées ainsi que l'antibioprophylaxie secondaire afin de prévenir les rechutes de RAA [2].

Les objectifs de notre étude sont de :

- Déterminer l'épidémiologie du RAA et de la CR au Maroc et dans le monde.
- Actualiser les critères diagnostiques révisés de Jones et préciser leur intérêt dans le diagnostic précoce du RAA .
- Définir les populations à haut risque , à moyen et à faible risque et les particularités diagnostiques dans chaque catégorie.
- Insister sur l'intérêt de l'échocardiographie comme avancée majeure dans le diagnostic de la CR et les formes infra cliniques de la cardite.
- Etudier les différents facteurs qui entretiennent la maladie.
- Appliquer la prophylaxie primaire et secondaire du RAA afin d'éviter ses complications.
- Etablir l'importance des programmes de lutte contre le RAA.



Historique

I-HISTORIQUE:

La connaissance du RAA s'est approfondie sur une période d'environ trois siècles , grâce aux travaux et études menés par chacun des médecins et chercheurs suivants :

GUILLAUME DE BAILLOU (1538- 1616) : a introduit le terme de rhumatisme dans son sens moderne. Dans sa description de la maladie , il a distingué les formes aiguës des formes chroniques de polyarthrite.

MATTHEW BAILLIE (1761 -1823) : a décrit « la cardite rhumatismale » et a mentionné le lien entre l'arthrite rhumatismale et certaines pathologies cardiaques affectant notamment l'endocarde et le péricarde.

JEAN BAPTISTE BOUILLAUD (1796- 1881): fit le premier l'observation de la cooccurrence des troubles cardiaques associés au RAA (maladie de Bouillaud), et a défini « la loi de coïncidence » : «... Dans le RAA violent, généralisé la coïncidence d'une endocardite ,péricardite ou d'une endo péricardite est la règle , la loi ,et la non coïncidence l'exception... »

Il décrit 3 périodes dans le développement des altérations anatomiques de l'endocardite : 1-période de congestion sanguine, de ramollissement, d'ulcération et de suppuration. 2- période d'organisation des produits sécrétés ou d'une portion des concrétions fibrineuses. 3- période d'induration cartilagineuse calcaire ou osseuse de l'endocarde , avec ou sans rétrécissement des orifices du cœur.

Il a été le premier à constater l'incidence élevée des lésions valvulaires chez les patients rapportés dans sa série d'études de cas atteints de « RAA », chez qui des souffles cardiaques étaient retrouvés à l'auscultation ,mais aussi l'évolution de ces atteintes vers des dysfonctions cardiaques sévères et chroniques ,puis vers le décès.

KARL ALBERT LUDWIG ASCHOFF (1866 -1942) : avec l'aide de son élève TAWARA , leur étude a débouché sur l'identification au niveau du myocarde de nodules particuliers ,et ils ont conclu que ces lésions étaient spécifiques de la myocardite rhumatismale.

FREDERICK JOHN POYNTON ET (1869 -1943) ALEXANDER PAINE : ont mené des investigations sur l'étiologie du RAA. Ils ont isolé un « diplococcus » de patients atteints de RAA , qu'il ont décrit comme étant l'agent causal du RAA sous le nom de « diplococcus rheumaticus ».

ALVIN F.COBBURN (1899 -1975) : a été le premier à prouver que l'infection de gorge par le streptocoque hémolytique est la base étiologique du RAA. Cette découverte a éclairé les études sur la pathogenèse, le traitement et la prévention de cette maladie.

Il est important de mentionner brièvement le travail important de LANCEFIELD sur la classification des streptocoques hémolytiques, et les études de TODD sur l'importance de la titration des antistreptolysines dans le diagnostic du RAA. TODD a été le premier à supporter l'hypothèse immunologique de l'infection streptococcique en 1932.

DUCKETT JONES (1899-1954) : a publié ses critères pour le diagnostic du RAA. Le syndrome clinique a été déterminé par une série de manifestations majeures et mineures.

Depuis sa première publication ,les critères de Jones ont été révisés à plusieurs reprises par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et l'AHA et plus récemment par l'AHA en 2015.

A partir de 1940 , la pénicilline a été vite reconnue comme le traitement de choix des infections streptococciques avec un rôle important dans la prévention du RAA.

GENE H.STOLLERMAN : En 1952, a décrit pour la première fois l'utilisation intramusculaire de Benzathine pénicilline pour la prévention du RAA.

Après l'introduction du traitement antibiotique de l'angine streptococcique, le RAA a été progressivement éradiqué dans les pays développés au cours du 20^{ème} siècle. Cependant, il demeure la cause prédominante des valvulopathies rhumatismales dans le monde [9].



Figure 1: Jean-Baptiste Bouillaud[9].



Epidémiologie

II. EPIDEMIOLOGIE:

1. Agent pathogène :

1.1. Rappel bactériologique :

1.1.1. Taxonomie et caractères généraux :

Les streptocoques appartiennent à la famille des *Streptococcaceae* qui comporte sept genres , parmi eux :

- *Streptococcus*
- *Enterococcus*
- *Lactococcus*

Les espèces du genre *Streptococcus* sont le plus souvent impliquées en pathologie humaine.

L'espèce type du genre *Streptococcus* est *Streptococcus pyogenes*. Les caractéristiques communes à toutes ces espèces sont les suivantes : cocci gram positifs, non sporulés, immobiles .En culture, certaines espèces se multiplient plus facilement en anaérobiose (*Streptococcus intermedius*) ou en présence de CO₂ (*S. pneumoniae*, *S. mutans*). Les streptocoques sont homofermentaires, catalase et oxydase négatifs. Les streptocoques nécessitent pour leur multiplication de divers facteurs de croissance présents dans les milieux de culture complexes, tels que les géloses enrichies de sang [10].

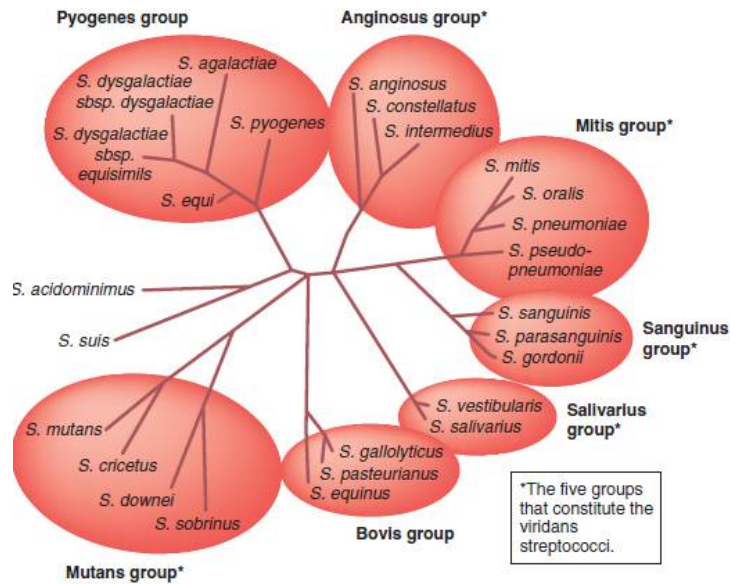


Figure 2 : Diagramme schématisque de la classification des espèces de *Streptococcus* les plus importants [11].

1.1.2. Classification des streptocoques:

Pour classer les *Streptococcus*, plusieurs critères sont utilisés, cependant, la classification évolue constamment en fonction des recherches.

1.1.2.1. Type d'hémolyse produite sur gélose au sang :

Certains streptocoques produisent des substances : l'hémolysine, capable de lyser les érythrocytes. Cette propriété permet de classer ces bactéries selon le type d'hémolyse entourant les colonies sur gélose au sang :

- **Streptocoques β -hémolytiques :** produisent une hémolyse totale, avec apparition d'une zone large de lyse franche autour de la colonie : lyse des hématies de la gélose qui devient donc incolore.

- **Streptocoques α -hémolytiques** : n'entraînent qu'une hémolyse partielle, avec apparition de halos plus petits à bords étroits de lyse floue et partielle, avec verdissement de la gélose du sang autour des colonies.
- **Streptocoques non ou gamma hémolytiques** : n'entraînent pas d'hémolyse.

Afin d'éviter toute confusion dans la classification des streptocoques partiellement hémolytiques, certains chercheurs préfèrent que seuls les organismes β -hémolytiques soient classés comme hémolytiques et que les autres ,les streptocoques α -hémolytiques inclus ,soient considérés comme non hémolytiques [11].



Figure 3 : Les types d'hémolyse [12].

1.1.2.2. Classification par les caractères morphologiques :

La morphologie des colonies est fréquemment utile pour différencier davantage les streptocoques. Particulièrement remarquables dans ce contexte sont les streptocoques viridans ou oraux .En général, une souche qui produit de minuscules colonies sur gélose est regroupée avec les streptocoques viridans, quelle que soit sa réactivité Lancefield ou son hémolyse [13].

1.1.2.3. Classification de Rebecca Lancefield :

La classification de Lancefield se base sur les caractères antigéniques du polyoside C présents à la paroi de nombreux streptocoques. Le polyoside C permet la caractérisation antigénique des streptocoques β -hémolytiques par une méthode rapide d'agglutination sur lame : le sérogroupage des streptocoques, permettant ainsi de diviser les streptocoques sur la base de leur réactivité avec des pools d'antisérums qui reconnaissent spécifiquement les polyosides à la surface des organismes.

Cette classification est la plus utilisée et reste basée sur la présence ou l'absence d'un des 20 marqueurs antigéniques, désignés par des lettres de A à H et de K à V qui sont en rapport avec la présence du polyoside immunogénique C pariétal, sauf pour les groupes D et N dont le support est un acide lipoteichoïque. La caractérisation des autres groupes (E à H, K à M, et O à V) n'est pas de pratique courante.

Certains streptocoques ne portent pas d'antigène polyoside C permettant de les classer selon la méthode de Lancefield, ils sont alors dits « non groupables ».

Actuellement une classification moléculaire plus précise et efficace remplace cette classification, elle est basée sur le gène codant la protéine M [10,11].

1.1.2.4. Sérotypage de la protéine M et génotypage du gène emm «typage moléculaire » :

Les avancées en biologie moléculaire ont permis de connaître le génome du SGA et de mieux comprendre ses facteurs de pathogénicité. Parmi les facteurs de virulence découverts, la protéine M joue un rôle majeur[14].

La protéine M a été décrite par Rebecca Lancefield, qui a démontré qu'elle était à l'origine de l'immunité spécifique des souches de SGA. Elle classifia ainsi les SGA par l'existence de cet antigène de surface d'origine protéique.

Après une infection aiguë à SGA, les individus développent une immunité contre le sérotype infectant. La région N-terminale de la protéine M, la plus susceptible d'être liée par des anticorps, comporte un domaine extrêmement variable représentant l'identité du sérotype. Chaque souche est ainsi classée par la présence de sa protéine M (exemple : souche M1, M2), et on parle du type M d'une souche. Cette classification a été accomplie par l'analyse sérologique d'un fragment de protéine M purifié, une technique récemment remplacée par une analyse de séquence ciblant le gène *emm* qui code pour la région antigénique primaire de la protéine M (typage *emm*). Les deux méthodes sérologique et génétique sont extrêmement et étroitement corrélées, pour permettre une traduction rapide des données de séquence génétique *emm* en informations de type protéine M, et pour assurer l'identification de nouveaux génotypes *emm* [15].

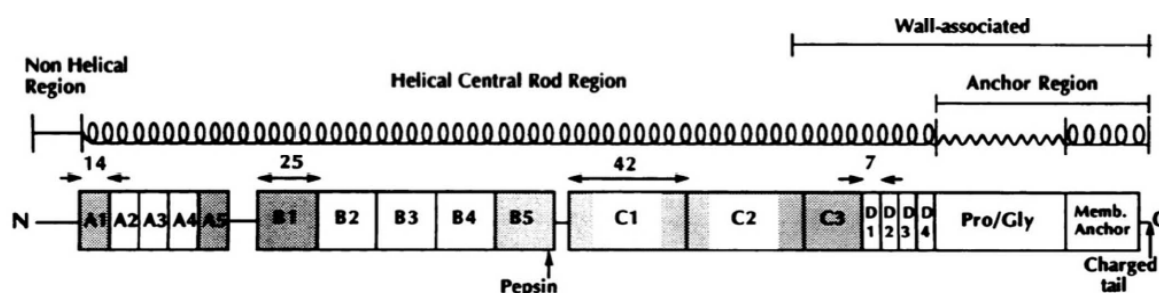


Figure 4: Structure d'une protéine M [15].

La présence et le nombre de répétitions d'éléments peuvent varier considérablement selon les types M. La longueur de la partie non hélicoïdale à l'extrémité N-terminale est variable. Le nombre et la taille des blocs A, B et C sont également variables, et les blocs A et B manquent dans certains types. Les nombres au-dessus de chaque bloc (associés à des flèches) précisent le nombre d'acides aminés par unité de répétition de bloc. Pro / Gly indique une région riche en Proline-Glycine [15].

1.1.2.5. Classification par les caractères biochimiques :

Cette classification est basée sur les caractères biochimiques et métaboliques des bactéries. Ces caractères sont évalués dans un ensemble de milieux de culture ,grâce à une batterie de tests, sous forme d'une galerie d'identification rapide (ex : API ID 32 STREP) ou d'automate.

De nombreuses réactions biochimiques sont repérées, telles que la fermentation de divers sucres, permettant de différencier les souches et de les classer en biotypes. Cette technique est facilement réalisable et utilisée par différentes équipes pour le typage des souches de SGA[16].

L'identification de *S. pyogenes* peut être confirmée par la recherche de pyrrolidonyl arylamidase, qui est absente de *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* et des souches β -hémolytiques de *Streptococcus anginosus* et *Streptococcus constellatus* qui ont occasionnellement un antigène du groupe A de Lancefield . La sensibilité à la bacitracine, utilisée autrefois , ne peut plus être considérée comme un test de confirmation de l'espèce SGA depuis l'émergence de souches résistantes[10].

Si les progrès de la taxonomie moléculaire ont consolidé le classement de différentes espèces pathogènes, ils ont permis un regroupement en espèces ou sous-espèces conforme aux proximités génomiques. L'intérêt de l'identification d'espèce permet de connaître l'habitat, le mode de transmission, le pouvoir pathogène, et la sensibilité aux antibiotiques propres à chaque espèce ,elle permet également de rechercher la porte d'entrée de l'agent pathogène, de limiter sa transmission, et d'adapter le traitement [17].

Tableau I: Streptocoques β -hémolytiques et principales espèces de groupe A, B, C, F ou G[17].

Ensemble	Espèce et sous-espèce	Hôtes	Hémolyse	Groupe de Lancefield
Streptocoques pyogènes*	<i>S. pyogenes</i>	Homme	β	A
	<i>S. agalactiae</i>	Homme et Animal	β ou nh	B
	<i>S. porcinus</i>	Homme Animal	β	B ou ng E, P, U, V ou ng
	<i>S. pseudoporcinus</i>	Homme	β	ng
	<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>dysgalactiae</i>	Animal	α ou nh	C
	subsp. <i>equisimilis</i>	Homme Animal	β β	G, C, A ou L rare C ou L
	<i>S. equi</i> subsp. <i>equi</i>	Animal	β	C
	subsp. <i>zooepidemicus</i>	Animal Homme	β	C
	subsp. <i>ruminatorum</i>	Animal	β	C
	<i>S. canis</i>	Animal et Homme	β	G
	<i>S. phocae</i>	Animal	β	C ou F
Streptocoques du groupe D	" <i>S. intestinalis</i> " = <i>S. alactolyticus</i>	Animal et Homme	β α ou nh	G (rare) ou ng D ou ng
Streptocoques "milleri" °	<i>S. anginosus</i>	Homme	α , β ou nh	F, C, A, G ou ng
	<i>S. constellatus</i> subsp. <i>constellatus</i>	Homme	α , β ou nh	F, G, C ou ng A (rare)
	subsp. <i>pharyngitis</i>	Homme	β	C
	<i>S. intermedius</i>	Homme	α ou nh	ng

* petites colonies , nh : non hémolytique , ° colonies « minutes » , ng : non groupable .

Dans l'ensemble des streptocoques pyogènes, on trouve le *streptococcus pyogènes* qui est l'espèce type et un agent bactérien strictement humain. C'est le ***streptocoque β hémolytique du groupe A*** [12,17].

1.2 - Streptocoque bêta hémolytique du groupe A :

1.2.1 – Caractères morphologiques :

Les SGA se présentent sous l'aspect de cocci à Gram positif, de diamètre inférieur à 2 μm , immobiles, asporulés et capsulés. Ils sont groupés en chaînettes de longueur variable sous forme de diplocoques [10].



Figure 5 : Aspect morphologique de SGA disposé en paires et en chaînettes, et adhérant aux cellules hôtes[18].

1.2.2- Caractères biochimiques :

Le SGA est un anaérobie facultatif aéro-tolérant, il croît dans une température à 37°C dans l'air ambiant, ou dans une atmosphère enrichie de 5 à 10 % de CO₂. Comme tous les streptocoques, le SGA ne produit ni cytochrome oxydase, ni catalase, il est dit ainsi catalase et oxydase négatif ce qui facilite le diagnostic bactériologique ; ses besoins énergétiques ne sont pas assurés par les voies de la respiration aérobie qui utilise les cytochromes (cycle de Krebs), mais par dégradation du glucose par la voie homofermentaire avec comme produit l'acide lactique[12].

L'identification de *S. pyogenes* peut être facilitée par la présence de certains caractères biochimiques ,et se fait à l'aide de galeries manuelles ou automatisées ,qui utilisent un panel de tests enzymatiques et de fermentations nécessitant une incubation rapide [10] :

Tableau II: Caractères principaux d'identification des SGA [10].

	<i>S. pyogenes</i>
Groupe de lancefield	A
Hémolyse	β
CAMP-test	-
Hydrolyse de	
Esculine	-
Hippurate	-
Production de	
Pyrrolidonyl arylamidase	+
Acétoïne	-
Fermentation du	
Lactose	+
Sorbitol	-
Ribose	-
Mannitol	-

1.2.3-Caractères cultureux :

Les SGA sont des bactéries exigeantes sur le plan nutritif, se développant sur des milieux gélosés enrichis tels que les milieux au sang Columbia. La concentration en sang peut modifier l'expression et la qualité de l'hémolyse, une concentration de 5% est donc recommandée. Les SGA sont sensibles aux variations de pH et nécessitent donc des milieux de culture tamponnés .Il est parfois nécessaire d'avoir recours à des

milieux sélectifs pour éliminer une flore associée non pathogène ou une flore altérant les caractéristiques culturelles des streptocoques.

La croissance et l'expression du caractère hémolytique sont stimulées par une atmosphère enrichie en CO₂ ou en anaérobiose, à une température optimale de 35-37°C. Après 24 heures d'incubation à 37 °C sur une gélose au sang, les SGA présentent une morphologie sphérique et bombée, un aspect blanchâtre ou translucide et sont entourées d'une large zone de β -hémolyse. En milieu liquide, la croissance des SGA est plutôt granuleuse avec un surnageant limpide [10,12].



Figure 6: Colonies bêta-hémolytiques de streptocoque du groupe A [19].

1.2.4 –Caractères antigéniques :

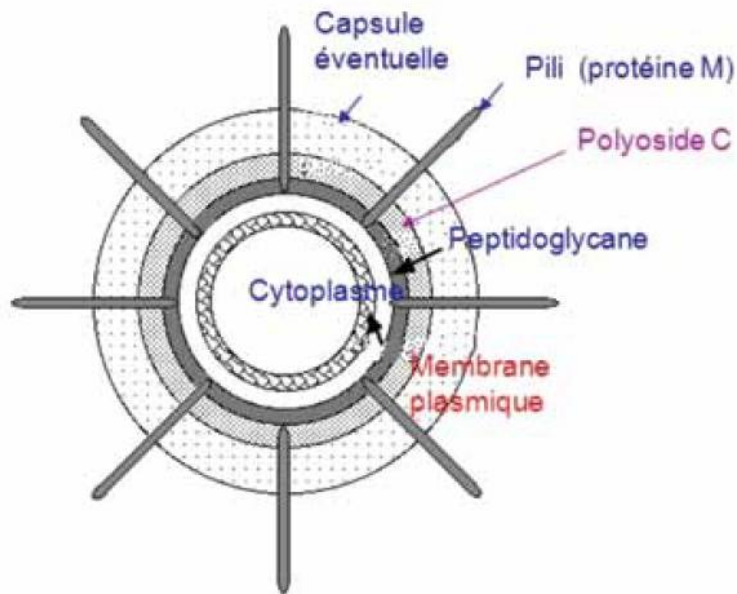


Figure 7: Schéma de la structure du streptocoque plaçant les différents antigènes [20].

Le SGA est armée par des facteurs de virulence. Partant de la périphérie au centre, nous trouvons une capsule faite d'acide hyaluronique qui tapisse la surface de la bactérie. Juste au-dessous, nous rencontrons une structure propre aux *Streptococcaceae* : le polyoside C du sérotype A dans le cas du SGA. Au-dessous du polyoside C, nous pénétrons dans la paroi, composée d'un réseau épais de peptidoglycane. Ces différentes couches sont traversées par plusieurs structures fibrillaires impliquées dans l'adhésion dont l'une est un facteur clé de la pathogénicité des SGA, il s'agit en effet de la protéine M [21].

1.2.4.1-Constituants de la structure du SGA :

1.2.4.1.1.Capsule :

Composant le plus externe du SGA, constituée de plusieurs couches polysaccharidiques d'acide hyaluronique dont la structure est faite d'un polymère de haut poids moléculaire (HPM) de résidus de N-acétyl glucosamine et de l'acide glucuronique.

La capsule joue un rôle majeur dans la virulence de la bactérie, en permettant l'adhésion de la bactérie aux cellules épithéliales, l'invasion à travers les tissus ,ainsi que l'échappement au système immunitaire en réduisant l'opsonisation et la phagocytose [22].

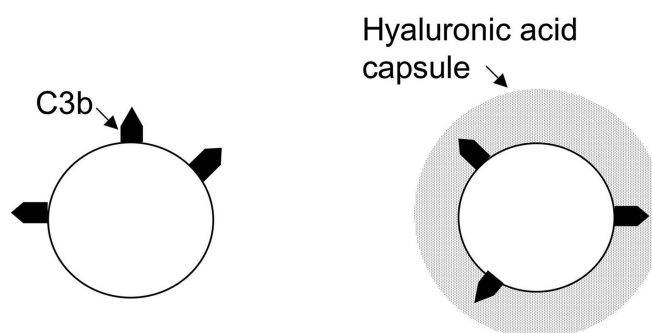


Figure 8: Rôle de la capsule dans la virulence[22].

Certaines souches sécrètent une quantité plus importante de capsule et sont très virulentes, particulièrement les souches de sérotype M18 : la colonie prend alors un aspect muqueux et lisse. Cependant les souches de sérotypes M 4 et M 22 n'en produisent pas du tout.

Des études récentes ont confirmé que l'acide hyaluronique produit par SGA est un polysaccharide « sérologiquement inactif », il est ainsi peu immunogène. De plus, les anticorps produits ne confèrent pas d'immunité protectrice contre l'infection par SGA *in vivo*.

Certaines souches mucoïdes richement encapsulées produisent peu ou pas de protéine M, et inversement certaines souches riches en protéine M sécrètent peu ou pas de capsule. Ceci démontre que ces deux composants contribuent indépendamment à la virulence de SGA [22].

1.2.4.1.2. Paroi du SGA :

Les structures de la paroi comprennent, de dedans en dehors, la couche de peptidoglycane, le polysaccharide C et la couche protéique.

- **Couche de peptidoglycane:**

Il confère à la bactérie sa rigidité, et constitue la cible des β -lactamines à savoir les pénicillines et céphalosporines [21].

- **Acide lipotéichoïque :**

Ils contribuent à l'adhésion initiale du SGA aux surfaces de l'hôte [18].

- **Polysaccharide C :**

Le polysaccharide C contient du Rhamnose et de la b β -N-acétyl glucosamine.

C'est la variation antigénique de ce polymère de sucres qui est à la base de la classification des sérogroupes des streptocoques β -hémolytiques décrite par R. Lancefield. Les tests de diagnostic rapide (TDR) des angines streptococciques détectent spécifiquement le séro groupe A du polysaccharide C, tandis que les autres streptocoques β -hémolytiques qui sont plus rarement responsables d'angines (groupes C et G) ne sont pas identifiés par ce test [21].

Le polysaccharide C, et tout particulièrement le N-acétylglucosamine, possède une activité croisée avec les glycoprotéines des valves cardiaques [3,23].

1.2.4.1.3. Couche protéinique :

- **Protéine M :**

La protéine M a une fonction majeure dans l'étude de la diversité et la pathogénicité des SGA [21].

Elle est composée de deux chaînes polypeptidiques formant une structure alpha hélicoïdale enchassée dans la membrane cellulaire, traversant la paroi et apparaissant à la surface cellulaire sous forme de fibrilles. Les chaînes comprennent quatre blocs de répétition (étiquetée de A-D) , chacun différent en taille et en séquence d'acides aminés. La structure de l'extrémité C terminale (carboxy) de la molécule, située à l'intérieur de la paroi cellulaire est hautement conservée parmi les souches de SGA. La partie N (amino) terminale de la molécule se prolonge à la face externe de la bactérie, et se termine par une série d'acides aminés, dont la séquence varie selon les différents isolats cliniques. Cette zone, ainsi qu'un segment de la région A adjacente, constitue la région hypervariable de la protéine. Les différences antigéniques dans la région hypervariable justifient la diversité des sérotypes [3,24].

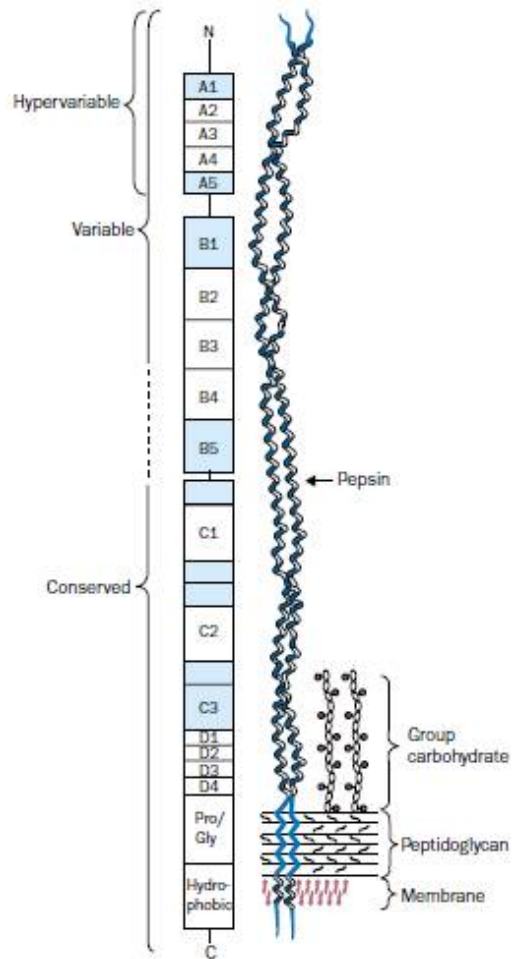


Figure 9: Caractéristiques de la séquence complète de la protéine M6 [24].

Les méthodes immunologiques classiques permettent de différencier environ 80 sérotypes différents au sein des SGA mais elles sont actuellement remplacées par le séquençage du gène emm codant la protéine M, pour lequel plus de 200 génotypes ont été identifiés. Pour les sérotypes les plus courants, il existe une correspondance directe entre sérotype M et génotype emm : ainsi, le sérotype M3 correspond au génotype emm 3 pour lequel plusieurs variantes génétiques pourraient exister (emm 3.0, 3.1, 3.2) [10,21].

La protéine M est directement impliquée dans la pathogenèse du SGA à plusieurs étapes :

- Elle a un rôle clé 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 streptococciques, en favorisant la dégranulation des polynucléaires[14].

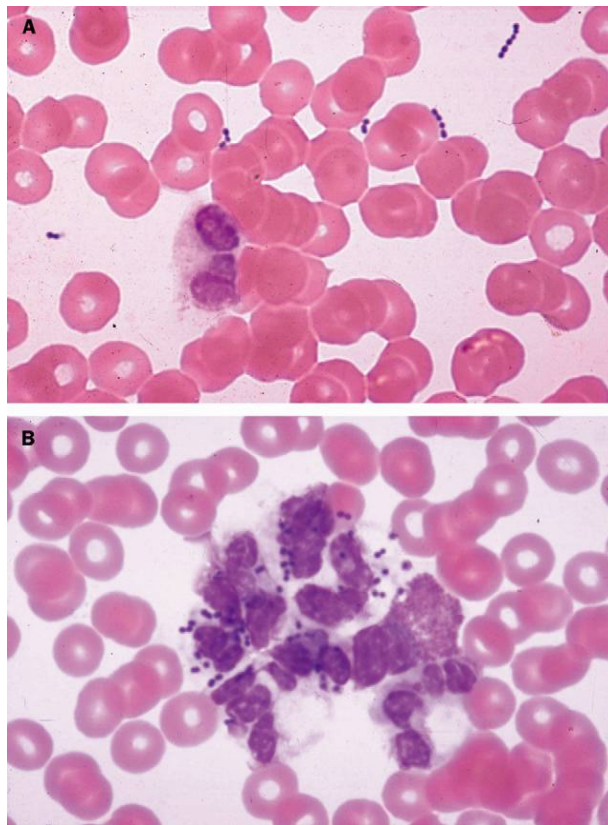


Figure 10: Images microscopiques ($\times 450$) de SGA riches en protéine M d'un sujet non immunisé par des anticorps (A), et après l'addition d'anticorps spécifiques (B) [24].

Les anticorps opsonisants produits contre le SGA ,et dirigés contre la partie variable de la protéine M s’attaquent aux mécanismes de virulence décrits ci-dessus en activant le complément et en induisant la phagocytose. Ces anticorps confèrent une immunité protectrice spécifique de type. Ainsi, un individu qui acquiert des anticorps contre le type M 1 peut rester sensible à d'autres types de SGA. Les anticorps opsonisants n'apparaissent toutefois pas après un traitement antibiotique précoce et efficace. Des études récentes ont suggéré que la spécificité de type n'est pas aussi absolue que ce que l'on pensait auparavant. Il est maintenant évident que les anticorps spécifiques aux protéines M pourraient permettre une réactivité croisée au sein de « clusters » de protéines M homologues [24,25].

Les études retrouvent une diversité de sérotypes M au sein des sérotypes pourvoyeurs de RAA «sérotypes rhumatogènes » , mais également au sein des sérotypes responsables d’infections invasives..Musser et al. ont étudié plus particulièrement les souches M1 observées dans les infections invasives dans 13 pays différents ,et ont conclu que la plupart de ces souches appartenaient à un clone unique de diffusion mondiale [15,21].

Tableau III: Exemples de sérotypes M associés à des présentations cliniques et épidémiologiques spécifiques [15]

Clinical presentation	Associated M types
Pharyngitis	M1, M3, M5, M6, M12, M14, M17, M19, M24
Acute rheumatic fever (ARF)	M1, M3, M5, M6, M11, M12, M14, M17, M18, M19, M24, M27, M29, M30, M32, M41
Epidemic ARF	M5, M18
Geographically widespread epidemics	M1
Fatality	M1, M3, M12, M28
Necrotizing fasciitis	M1, M3, M28
Streptococcal toxic shock syndrome (STSS)	M1, M3
Impetigo	M33, M41, M42, M52, M53, M70
Puerperal sepsis	M28
Acute glomerulonephritis	M1, M4, M12, M49, M55, M57, M60
Meningitis	M1, M12

Le SGA sécrète une protéine virulente dans la circulation sanguine, la protéine M, grâce à l'action d'une protéase spécifique. M1 interagit alors dans le milieu avec le fibrinogène de l'hôte pour former un agrégat amorphe qui sera par la suite reconnu par les récepteurs intégrines bêta2 à la surface des PNN. Ces neutrophiles sont ainsi activés et sécrètent une protéine vasodilatatrice, l'*heparin binding protein* (HBP). Il en résulte une fuite importante de plasma sanguin ce qui entraîne une défaillance multiviscérale, responsable du syndrome du choc toxique streptococcique (SCTS) [26].

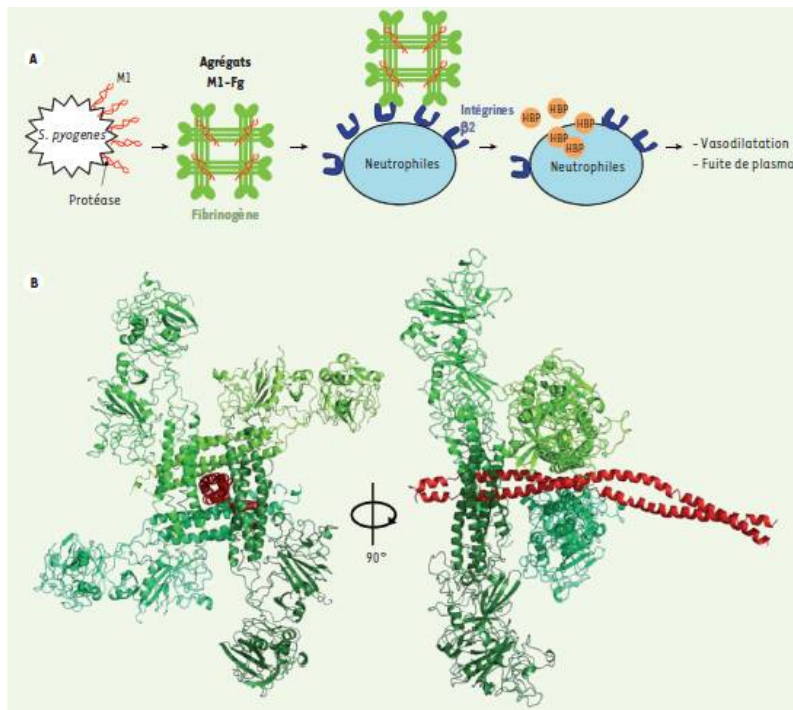


Figure 11: L'interaction entre M1 et le fibrinogène à l'origine du syndrome du choc toxique [26].

- **Protéine T:**

Antigène de structure pilaire . Elle est située à la surface de la bactérie ; elle permet la fixation du streptocoque aux cellules épithéliales de l'oropharynx [10].

- **Protéine F :**

Les protéines F et la protéine M se fixent à la fibronectine, un constituant de la matrice extra-cellulaire du tissu hôte qui facilite l'ancrage aux cellules épithéliales. Le SGA détourne donc à son profit un mécanisme physiologique d'adhésion cellulaire. Cette adhésion est accompagnée de la constitution de biofilm, et parfois suivie d'une internalisation dans la cellule, mettant ainsi le SGA à l'abri du système immunitaire et des médicaments antibiotiques [21].

- **Nucléase A (SpnA) :**

C'est une DNase récemment découverte , qui joue un rôle dans la virulence. La nucléase A (SpnA), ancrée dans la paroi cellulaire de SGA, facilite l'invasion ,en dégradant le squelette ADN des pièges extracellulaires à neutrophiles (NET)[27,28].

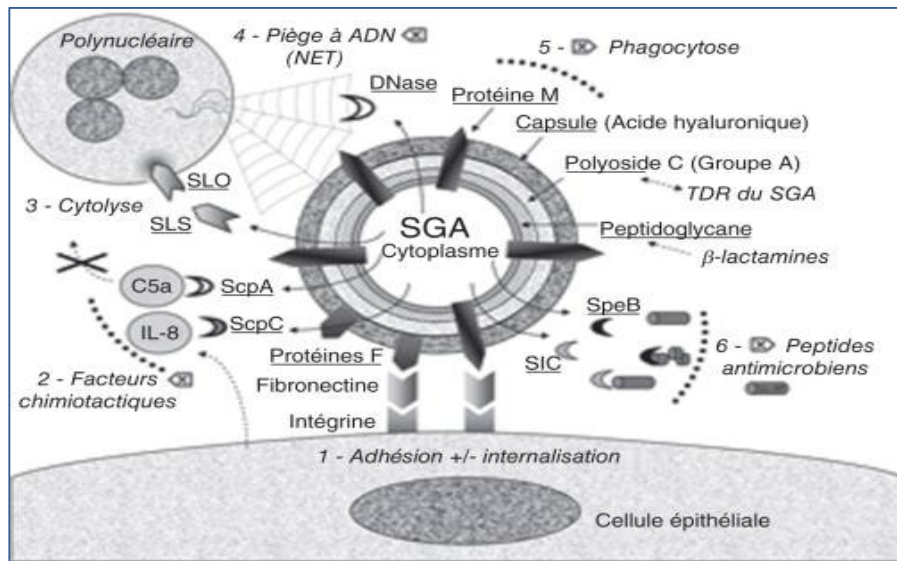


Figure 12: Représentation schématique du streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGA) et de son interaction avec l'environnement [21].

Les différentes structures de la bactérie (soulignées) sont identifiées de l'intérieur vers l'extérieur : cytoplasme entouré de la membrane cytoplasmique à double feuillet phospholipidique, peptidoglycane, polyoside C du groupe A du SGA, capsule d'acide hyaluronique. Ces diverses couches sont parcourues par la protéine M. Les facteurs de virulence de la bactérie sont classés par mécanisme :

- (1) Adhésion et internalisation :** protéines F et protéine M qui se fixent sur les intégrines à la surface des cellules épithéliales grâce à la fibronectine.
- (2) Destruction des facteurs chimiotactiques des polynucléaires neutrophiles (PNN) :** protéases ScpA et ScpC.
- (3) Cytolyse des cellules de l'hôte :** streptolysines O (SLO) et S (SLS).
- (4) Destruction des pièges à ADN (NET) des PNN :** streptodornase.
- (5) Inhibition de l'opsonisation et de la phagocytose :** capsule et protéine M.
- (6) Inactivation de peptides antimicrobiens :** protéase SpeB et protéine SIC (streptococcal inhibitor of complement) [21].

1.2.4.2. Caractéristiques des substances antigéniques diffusibles élaborées par SGA :

Les SGA sécrètent plusieurs substances antigéniques, plus de 20, qui sont capables de détruire le tissu conjonctif et les cellules ou d'interférer avec la coagulation, favorisant l'invasion tissulaire et l'infection systémique, et contribuant ainsi à la virulence. Certains de ces produits sécrétés par le SGA revêtent une signification diagnostique [3].

- **Streptolysines :**

Les streptolysines, ou hémolysines O (oxygène labile : car sensible à l'action de l'oxygène) et S (oxygène stable : car n'est pas inhibée en présence d'oxygène), sont des toxines cytolytiques provoquant des pores dans les cellules eucaryotes et responsables du caractère β -hémolytique du SGA sur gélose au sang. Ces toxines sont notamment impliquées dans la lyse des PNN et des globules rouges (GR). La SLO est aussi capable d'entraîner la formation de complexes plaquettes-PNN, favorisant ainsi la survenue d'ischémies [3,21,24].

La streptolysine O est très antigénique et suscite dans l'organisme infecté l'apparition d'anticorps spécifiques : les antistreptolysines (ASLO). Celles-ci bloquent l'hémolyse des GR.

Ce phénomène est à la base du dosage quantitatif de ces anticorps qui est utilisé en pratique courante. La SLO est inactivée par le cholestérol libre tel qu'il apparaît, non pas dans le sérum où il est lié aux protéines, mais dans les tissus épidermiques : il en résulte que seules les infections streptococciques muqueuses provoquent la diffusion des SLO et la production des ASLO. Inversement, les streptococcies cutanées n'induisent qu'une réponse ASLO faible ou nulle. Une streptococcie pharyngée provoque ainsi une ascension significative des ASLO plasmatiques en une semaine à 10 jours, qui atteint son maximum en 3 semaines et revient aux taux antérieurs 2 à 4

mois après la fin de l'épisode infectieux. D'autres streptocoques, en particulier C et G, peuvent sécréter des antigènes identiques aux SLO et entraîner l'apparition d'ASLO.

En dehors de ces exceptions, la présence d'ASLO peut être tenue comme spécifique d'une infection à streptocoque A. La streptolysine S (SLS), est produite par de nombreux streptocoques des groupes A, C, G, mais aussi E, H et L, mais elle n'est pas antigénique [3,24].

- **Hyaluronidase :**

Elle cause une lyse de la substance de base du tissu conjonctif , et se comporte par conséquent comme un facteur favorisant la diffusion de l'infection[3].

- **Streptokinase :**

Enzyme fibrinolytique qui cause la dégradation de la matrice extra-cellulaire et active la transformation du plasminogène en plasmine qui lyse la fibrine, et lutte ainsi contre la formation de barrières fibrineuses autour des lésions tissulaires où se développent des streptocoques ; c'est également un facteur de diffusion comme l'hyaluronidase [3].

Le rôle du complexe trimoléculaire combinant le plasminogène au fibrinogène et à la streptokinase a été associé à la dissémination tissulaire du SGA, démontrant la capacité de la bactérie à utiliser le plasminogène humain en tant que facteur de virulence [29].

- **Streptodornase ou Dnase :**

Elle dégrade les acides nucléiques. Elle n'a pas d'effet cytotoxique car elle ne pénètre pas dans les cellules. Elle entraîne la destruction des pièges à ADN (NET) des PNN . Ces NET correspondent à des filaments extracellulaires de chromatine décondensée recouverts par de nombreuses protéines libérés par le PNN . Ce mécanisme de défense du PNN désigné également sous le terme de « nétose » , joue normalement un rôle important dans la lutte anti infectieuse innée grâce au NET qui permettent de capturer

une large variété de micro-organismes dans de véritables « toiles d'araignée » moléculaires.

Comme la streptolysine O, la streptokinase, la streptodornase, et la hyaluronidase sont antigéniques et les anticorps correspondants, dénommés antistreptokinase (ASK), antistreptodornase (ASDOR) et antihyaluronidase, sont des marqueurs d'infection à streptocoque A [3,30].

- **Protéine Sic (streptococcal inhibitor of complement) :**

Les souches de SGA M1 produisent cette protéine qui inhibe divers constituants de la défense immunitaire pharyngée , diminuant ainsi localement l'immunité innée [10].

- **SpeB cystéine protéase :**

SpeB est une cystéine protéase. Bien qu'initialement considéré comme un superantigène, on pense actuellement que sa contribution à la maladie résulte uniquement de la fonction protéase. SpeB exerce plusieurs fonctions biologiques qui suggèrent un rôle dans l'infection invasive sévère et le SCTS. Celles-ci comprennent le clivage des immunoglobulines humaines, de la vitronectine, de la fibronectine et d'autres protéines hôtes, et la génération de peptides biologiquement actifs tels que l'interleukine, kinines et l'histamine[24] . De plus ,elle dégrade les protéines de la jonction serrée, facilitant l'invasion paracellulaire des bactéries à travers l'épithélium barrière [31].

- **Toxines érythrogènes,ou toxines superantigéniques :**

Les «super-antigènes» sont des molécules capables d'établir un lien entre le récepteur d'un lymphocyte T (TCR) et le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou HLA) de classe II d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA), sans que celle-ci ne présente aucun antigène pathogène à sa surface . L'élaboration des superantigènes par la bactérie entraîne une activation anarchique des lymphocytes T, sans reconnaissance spécifique . Cela entraîne une sécrétion massive et incontrôlée de cytokines pro-

inflammatoires ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-2 , $\text{INF}\gamma$) , dans le but de désorganiser le système immunitaire. Quand le foyer infectieux est limité aux amygdales, la quantité de toxines superantigéniques produites est faible et leur diffusion systémique ne cause qu'une fièvre éruptive bénigne dont la forme classique est la scarlatine. Par contre, lorsque le foyer infectieux est étendu, la production massive de toxines est responsable des défaillances multiviscérales. Onze superantigènes ont actuellement été décrits chez SGA, la plupart désignés par l'acronyme « Spe » (streptococcal pyrogenic exotoxin) suivi d'une lettre (SpeA, SpeC, SpeG à SpeM) ,auxquels il faut ajouter les toxines Ssa (streptococcal superantigen) et SmeZ (streptococcal mitogenic exotoxin .SpeL et SpeH sont produits par des souches rhumatogènes de sérotype M18 [21,29].

Nous ne sommes pas tous égaux devant les toxines du SGA et l'on doit considérer qu'il existe en quelque sorte des couples (hôte [HLA]-toxine) qui favorisent l'évolution vers un choc toxique, lors d'une infection invasive. Il est aussi probable que certaines souches produisent in vivo plus de toxines que d'autres[29].

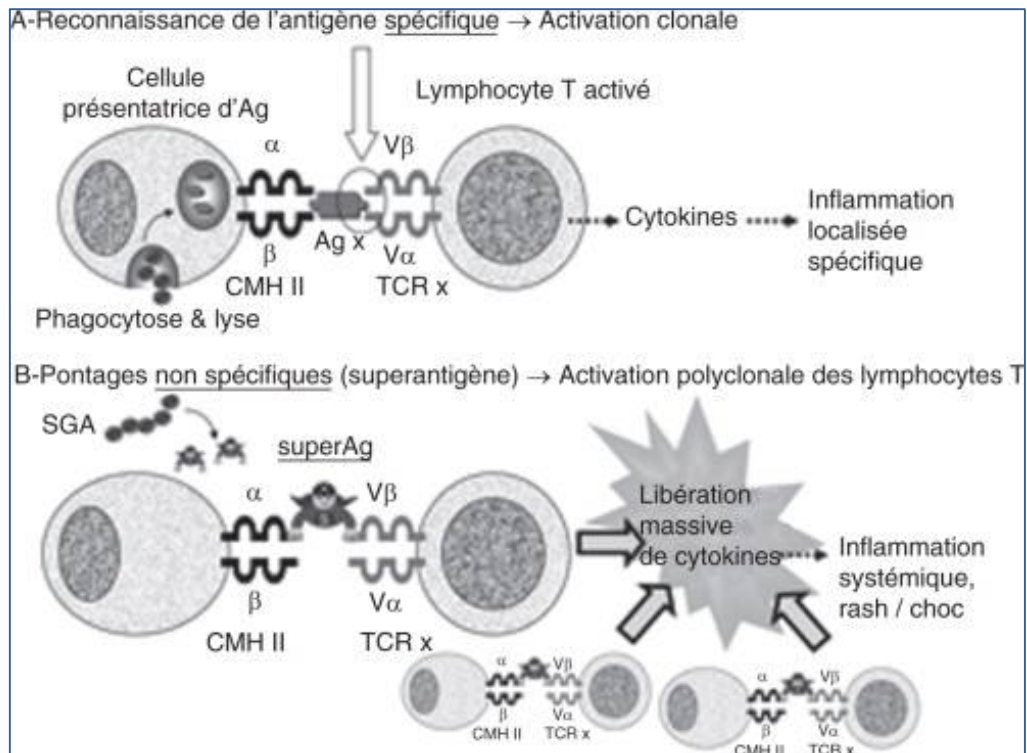


Figure 13: Comparaison de l'activation des lymphocytes T par un antigène (A) et par une toxine superantigénique (B) [21].

A- Reconnaissance spécifique d'un antigène (Ag) présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité classe II (CMH II) au récepteur du lymphocyte T (TCR). Cette reconnaissance conduit à une activation clonale du lymphocyte T et à une production locale de cytokines, entraînant une inflammation ciblée au foyer infectieux.

B- Fixation de toxines superantigéniques sécrétées par le SGA sur les CMH II, entraînant la formation de pontages non spécifiques avec les TCR. Il en résulte une activation désordonnée de l'ensemble des lymphocytes T, conduisant à une sécrétion massive de cytokines proinflammatoires [21].

Tableau IV: Récapitulatif des facteurs de virulence du SGA [24] :

Fonction antiphagocytaire :
- Protéine M - Capsule d'acide hyaluronique - C5a peptidase
Adhésion aux cellules épithéliales:
- Acide lipoteichoïque (cellules épithéliales orales) - Fibronectin binding proteins (cellules épithéliales orales, cellules cutanées de Langerhans) - Protéine M - Capsule d'acide hyaluronique
Internalisation :
- Protéine M - Protéine F1
Invasion :
- Capsule d'acide hyaluronique - Protéine M
Invasion à travers les tissus :
- Hyaluronidase - Streptokinase - SpeB (cysteine protease) - DNAses A-D
Toxicité systémique :
- Streptolysine O - Streptolysine S - Exotoxines superantigéniques

L'expression des facteurs de virulence du SGA est variable en fonction des conditions environnementales au cours de l'infection (température, pH, CO₂,...). Pour cette raison, le SGA a à sa disposition des régulateurs transcriptionnels directs dont Mga (multiple gene activator of GAS), impliqué dans la régulation des gènes codant la protéine M et la protéase ScpA [10].

La présence du SGA dans un environnement riche en O₂ à la surface de l'épithélium cutané stimule l'expression de la protéine F. L'implantation de SGA dans les tissus sous cutanés entraîne l'interaction avec les cellules dendritiques, localisées dans l'épiderme basal via la protéine F. La multiplication dans cet environnement pauvre en O₂, riche en CO₂ va favoriser l'expression de la protéine M et va stimuler l'interaction de la protéine M avec les kératinocytes épidermiques [24].

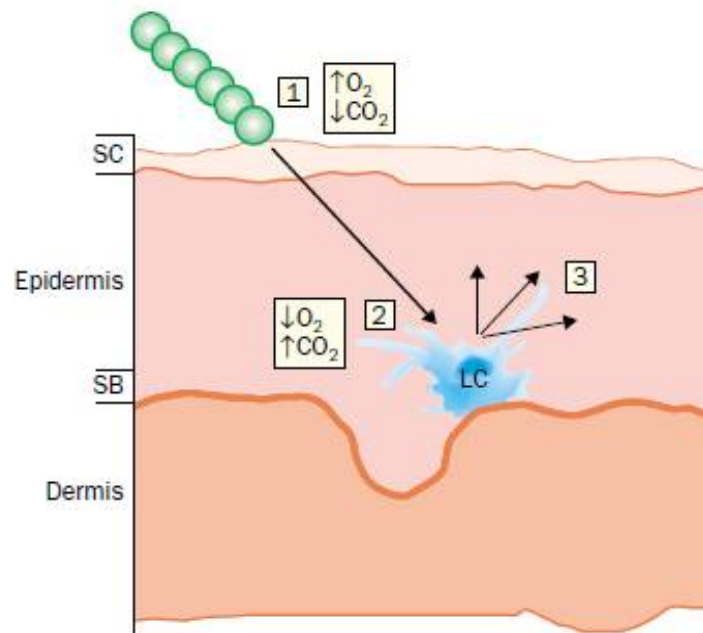


Figure 14:Modèle montrant le rôle du gène de régulation dans l'infection cutanée[24].

1.2.5-Pouvoir pathogène :

Le SGA est un pathogène strictement humain, parfois repéré à l'état de portage oropharyngé ou cutané. Il est responsable d'infections streptococciques qui peuvent être invasives ou non invasives et d'un large spectre d'infections bénignes ou sévères qui peuvent se compliquer ultérieurement de pathologies post-infectieuses auto-immunes [23].

Tableau V: Manifestations pathogènes liées SGA [23].

<i>Infections superficielles</i>
Pharyngite (angine) streptococcique
Infection cutanée : impétigo streptococcique de Tilbury Fox
<i>Infections suppuratives profondes</i>
Abcès périamygdalien ou rétropharyngé
Autres infections ORL : mastoïdite, otite, sinusite, adénopathie cervicale
Fasciites / myosites nécrosantes
Bactériémie
Pneumonie
Endocardite infectieuse
Méningite
Arthrite septique
<i>Manifestations liées à la production d'exotoxines</i>
Scarlatine
Syndrome de choc toxique
Fasciites/myosites nécrosantes
<i>Manifestations poststreptococciques non suppuratives</i>
Rhumatisme articulaire aigu
Rhumatisme poststreptococcique
Cardiopathie rhumatismale
Chorée de Sydenham et autres mouvements anormaux d'origine auto-immune
Glomérulonéphrite poststreptococcique

2. Modes de transmission :

Le SGA est un pathogène humain dont le réservoir naturel est constitué par le pharynx et la peau , pouvant également être isolé chez des porteurs asymptomatiques .Le taux de portage pharyngé asymptomatique estimé à 5% des adultes et 20% des enfants, peut augmenter jusqu'à 25% en cas d'angine voire 50% si contexte épidémiologique . Chez les soignants le taux de portage pharyngé est estimé à 3%.

La transmission est directe d'Homme à Homme, par voie aérienne pour les angines par l'intermédiaire des gouttelettes générées par la toux, les éternuements ou la parole d'un sujet infecté, ou par contact direct des muqueuses avec des mains ou des objets fraîchement souillés par les sécrétions pharyngées ou les lésions cutanées d'un sujet infecté ou porteur.

Ces deux mécanismes sont la principale cause d'infection à streptocoque chez l'Homme, on peut en trouver dans la gorge des sujets bien portants , mais également dans l'environnement de personnes porteuses ou infectées[10].

3. Facteurs favorisants :

3.1- Infection antérieure à SGA de la gorge et de la peau en tant qu'initiateur de RAA :

Une infection antérieure au SGA est supposée être une condition nécessaire au développement du RAA. La moitié à deux tiers des cas de patients atteints de RAA rapportent un mal de gorge présumé être causé par une pharyngite à SGA. Comme la période de latence après la pharyngite streptococcique est généralement d'environ 21 jours avant l'apparition des symptômes du RAA , l'absence de culture positive au moment de l'apparition des symptômes de RAA n'est pas rare.En moyenne, Le risque de développer un RAA après une angine a été estimé à 3 % des patients non traités .

Il est prouvé que les infections cutanées à SGA (impétigo-pyodermite) peuvent également déclencher des processus auto-immuns, conduisant au RAA. Dans les populations aborigènes australiennes, les infections cutanées streptococciques sont beaucoup plus souvent associées au RAA que la pharyngite streptococcique, ce qui confirme l'hypothèse que les infections cutanées peuvent être un initiateur de RAA dans cette population. Récemment, le typage emm des souches de SGA obtenues à partir de cas de RAA en Nouvelle-Zélande (2006–2014) a montré une forte association avec les souches habituellement identifiées dans les cas de pyodermite, suggérant à nouveau un rôle de l'infection cutanée dans la genèse du RAA. Si les infections cutanées à SGA sont importantes pour déclencher le RAA, d'autres causes de traumatisme cutané, telles que l'eczéma et les piqûres d'insectes, peuvent également être des facteurs de risque plausibles [32,33].

3.2- Âge :

Le RAA est classiquement une maladie de l'enfant et de l'adolescent. Il est fréquemment observé entre 5 et 22 ans. Il est exceptionnel avant l'âge de 4 ans, cette "protection" pourrait s'interpréter par une sorte d'immaturité immunitaire à cet âge, et suggère qu'une sollicitation antigénique répétée est nécessaire pour le déclenchement de la maladie chez le très jeune enfant. Le RAA est cependant rare chez l'adulte de plus de 30 ans. En effet, 92 % des cas surviennent avant l'âge de 18 ans. Chez l'adulte, l'âge moyen de survenue du RAA dans les différentes études varie de 18 à 48 ans. Rarement, l'atteinte initiale se produit plus tardivement pendant la 4e décennie, mais des atteintes récurrentes peuvent s'observer à un âge avancé [1,33].

La CRC résulte généralement des dommages cumulatifs d'épisodes récurrents de RAA, bien que les attaques initiales puissent conduire directement à une CRC. La prévalence de la CRC augmente avec l'âge, atteignant un pic chez les adultes âgés de 25 à 34 ans, reflétant ainsi l'activité du RAA au cours des décennies précédentes. Chez les patients jeunes, l'insuffisance mitrale est la lésion cardiaque prédominante, mais le rétrécissement mitral devient progressivement plus fréquent avec l'âge [1,33,34].

3.3 - Sexe :

Le RAA touche autant les filles que les garçons selon la grande majorité des études ,sauf pour la chorée de Sydenham qui prédomine chez les filles.

Lorsque le RAA et la CRC sont endémiques, cette dernière est la principale cardiopathie détectée chez la femme enceinte , et se caractérise par un taux de morbidité et de mortalité maternelle et périnatale assez élevé. Cet effet est lié à l'aggravation de la CRC préexistante à la suite de changements hémodynamiques survenant pendant la grossesse, plutôt qu'à une augmentation de la sensibilité au RAA ou à la CRC en raison de la grossesse[1,34].

Le risque relatif de survenue de la CRC chez les femme est de 1,6 à 2,0 par rapport aux hommes. Des facteurs intrinsèques tels qu'une plus grande sensibilité auto-immune, telle que celle observée dans le lupus érythémateux disséminé , et des facteurs extrinsèques tels qu'une plus grande exposition à l'infection à SGA chez les femmes que chez les hommes en raison d'une implication plus étroite dans l'éducation des enfants pourraient expliquer cette différence [1,32,34].

3.4- Facteurs environnementaux et socioéconomiques :

Le RAA est une maladie de la pauvreté. Elle est particulièrement rampante dans les communautés à faible revenu, surpeuplées, habitant dans des mauvaises conditions avec une densité résidentielle accrue . D'autres facteurs de risques sont également impliqués, dont on peut citer : la mauvaise hygiène dentaire ,l'exposition au tabac, l'exposition aux piqûres d'insectes et aux plaies cutanées.

Dans les pays développés, l'incidence du RAA a diminué bien avant l'introduction de l'antibiothérapie, uniquement par l'amélioration des conditions de vie [1,3,32,34].

3.5- Facteurs liés au système de santé :

Les facteurs tels que l'insuffisance des ressources pour assurer des soins de santé de qualité, une qualification inadéquate des agents de santé, et un niveau médiocre de sensibilisation communautaire à la maladie peuvent tous avoir un impact sur l'expression de la maladie au sein des populations [35].

Tableau VI: Effets directs et indirects des déterminants environnementaux et des systèmes de santé sur les RAA/CRC[35] :

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

3.6-Sous-alimentation :

Plusieurs aspects nutritionnels pourraient potentiellement contribuer au développement du RAA , y compris l'état nutritionnel global et une carence en micronutriments, tels que la vitamine D. Des études ont signalé une association du RAA avec un faible poids corporel et un faible poids de naissance. D'autres études ont rapporté une association du RAA avec une réduction des réserves d'albumine et de fer. Les rôles immunologiques de la vitamine D sont de plus en plus reconnus. Il n'y a pas de rapports sur son association avec le RAA, mais une étude a retrouvé une association

entre les taux sériques de vitamine D inférieurs à 20 ng / mL et l'amygdalopharyngite récurrente à SGA . Une étude antérieure a noté une association entre la prévalence d'un allèle de la protéine de liaison à la vitamine D et le RAA dans une population arabe. En Nouvelle-Zélande, une carence en vitamine D ainsi qu'en fer est plus rencontrée chez les Maoris que chez les non-Maoris [32].

3.7-Influence saisonnière :

Le RAA est une maladie modérément saisonnière en rapport avec la variabilité de la fréquence des angines streptococciques. La saison d'incidence la plus élevée est l'hiver, suivi de près par l'automne , puis l'été et le printemps[32].

3.8-Facteurs liés à l'hôte :

Un facteur familial et génétique a été suspecté dès le 19ème siècle. Les concordances observées chez les jumeaux monozygotes ont fait évoquer le rôle du système HLA, mais ce rôle reste discuté. Les études génétiques chez les jumeaux ont démontré une association génétique plus significative pour la chorée que pour l'arthrite et la cardite . La susceptibilité au RAA est fort probablement polygénique. L'utilisation de techniques moléculaires d'identification des allèles du CMH classe II a contribué à la mise en évidence d'une relation entre des antigènes HLA de classe II et le RAA. Mais les études ne retrouvent pas les mêmes allèles associés dans toutes les populations étudiées : HLA DR4 et HLA DR2 chez les Caucasiens, HLA DR1 et DRW6 chez des Noirs d'Afrique du Sud, HLA DR7 et HLA DW53 chez des Brésiliens. Dans une population américaine de race blanche, il a été observé une augmentation de la fréquence de HLA DRB1.16 . Mais dans une étude italienne, aucun lien entre le RAA et un quelconque gène HLA DRB1 n'a été établi. Une meilleure compréhension de la susceptibilité génétique au RAA proviendra probablement de grandes études multiethniques sur le génome[1,23].

Dans une étude en Afrique, les antigènes HLA-DR1 ont été principalement observés dans les cas de CR signalant une susceptibilité génétique à la CRC. Les études moléculaires de typage HLA ont montré une association significative entre HLADR et la CR en Egypte (HLA-DR * 04, HLA-DR * 13 et HLADR * 10) et Ouganda (HLA-DR * 11 et HLA-DR * 1), respectivement. Des gènes situés ailleurs dans le génome ont été explorés dans la population africaine , et sont également impliqués dans le RAA , ils comprennent : TNF- α , IL-4, IL-10, IL-6, TGF- β 1, MBL2 [36].

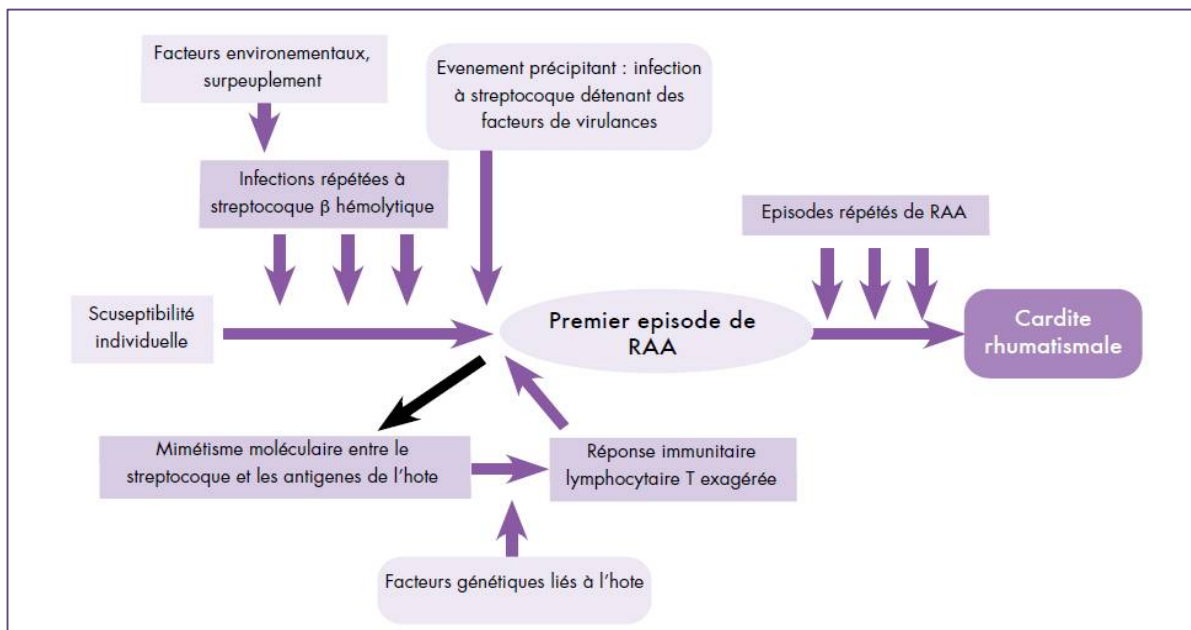


Figure 15:Pathogénie du RAA [20].

4. Répartition géographique :

4.1-Mondiale :

L'incidence du RAA est variable selon le pays et son niveau de développement.

En effet, la quasi-élimination du RAA et la réduction du taux de CRC dans les pays à revenu élevé à la fin du 20^e siècle ont été attribués en partie à l'amélioration de la situation socio-économique et l'utilisation généralisée de la pénicilline pour traiter la pharyngite streptococcique. La charge de morbidité des cardiopathies rhumatismales se trouve surtout dans les pays à revenu faible et intermédiaire, où l'incidence du RAA continue d'atteindre une ampleur épidémique, mais également parmi les immigrants et les sujets âgés dans les pays à revenu élevé. En revanche, l'incidence du RAA a nettement baissé en Europe et en Amérique du Nord [4,37].

La distinction est faite entre les populations à faible risque de RAA et celles dont le risque est moyen à élevé. Les populations à faible risque présentent une incidence annuelle de RAA $\leq 2/100\ 000$ enfants (5–14 ans) ou une prévalence globale de cardiopathie rhumatismale au sein de la population $\leq 1/1000$ [4].

Dans le monde entier, il survient chaque année près de 471.000 nouveaux cas de RAA (336.000 cas de 5 à 14 ans) et plus d'un quart de million de décès associés, presque tous les décès sont signalés dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [4,38].

Près de 33 millions d'individus souffrent d'une CRC dans le monde entier. La prévalence la plus élevée se trouve en Afrique subsaharienne, au Proche et Moyen-Orient, en Asie du Sud et en Asie centrale ainsi qu'au sein des populations indigènes d'Océanie, d'Australie et de Nouvelle-Zélande, (où des incidences de RAA atteignant 150–380/100 000 ont été décrites)[1,2,4].

En 2015, il a été signalé 319 400 décès dus aux CRC . La mortalité globale due à la CRC a ainsi diminué de 1990 à 2015 d'un taux de 47,8% , mais de grandes différences ont été observées entre les régions. En 2015, la mortalité la plus élevée a été observée en Océanie, en Asie du Sud et en Afrique sub-saharienne centrale. Il y avait 33,4 millions de cas de CRC , et 10,5 millions d'années de vie en bonne santé perdues (DALY) dues aux CRC dans le monde [37].

En conséquence, la fédération mondiale du cœur (WHF) a défini en 2013 un objectif stratégique institutionnel pour la prévention et le contrôle des cardiopathies rhumatismales. L'objectif est d'atteindre une réduction de 25% des décès prématurés dus au RAA et à la CRC dans la population des moins de 25 ans, d'ici 2025 [39].

Tableau VII: Estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) concernant les tendances en matière CRC de : 2000 à 2012 [38].

	Deaths			DALYS		
	2000	2012	% change	2000	2012	% change
Global	371,937	337,335	−9%	14,312,769	11,953,850	−16%
HIC	37,740	29,690	−21%	1,191,486	858,392	−28%
AFR*	32,438	32,968	2%	1,662,132	1,643,539	−1%
AMR	11,627	11,087	−5%	425,373	357,439	−16%
SEAR	147,746	131,220	−11%	5,863,333	4,869,508	−17%
EUR	25,989	21,824	−16%	945,094	691,360	−27%
EMR*	34,523	35,305	2%	1,263,994	1,238,496	−2%
WPR	80,760	74,230	−8%	2,924,041	2,265,636	−23%

AFR, African region; AMR, American region; EMR, Eastern Mediterranean region; EUR, European region; DALYs, disability adjusted life years; HIC, high-income countries; RHD, rheumatic heart disease; SEAR, Southeastern Asia region; WPR Western Pacific region.
 *Note that in AFR and EMR there has been little change.

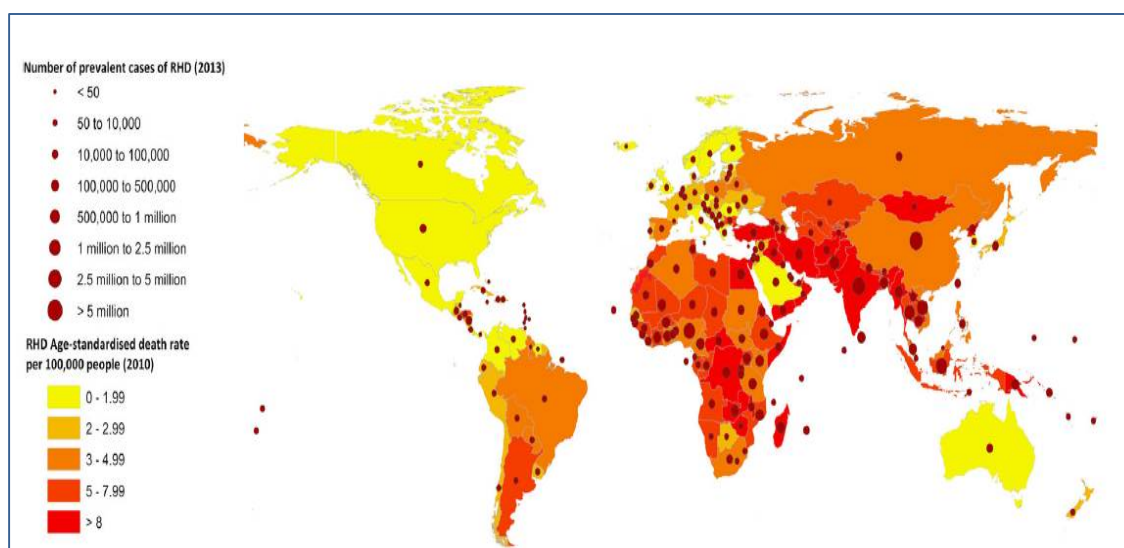


Figure 16: Taux de prévalence et de mortalité due à la CRC au niveau mondial [40].

Tableau VIII: Les données les plus récentes sur l'incidence du RAA rapportée dans la littérature[41].

	Country or territory	Population at risk (age)	Annual incidence (per 100 000)
Steer et al (2009) ⁸	Fiji	5–14 years	15.2
Vinker et al (2010) ¹⁵	Israel	5–14 years	7.5
Breda et al (2012) ⁴	Italy	2.5–17 years	4.1
Milne et al (2012) ¹⁴	New Zealand	5–14 years	17.2
Lawrence et al (2013) ¹³	Australia	5–14 years	194
Kumar et al (2014) ⁷	India	5–14 years	8.7
Beaudoin et al (2015) ¹⁰	American Samoa	<18 years	150
Fauchier et al (2015) ¹²	French South Pacific Island	5–19 years	112
Corsenac et al (2016) ¹¹	New Caledonia	9–10 years	131
Kočevár et al (2017) ³	Slovenia	3–14 years	1.25

Ces chiffres de la charge mondiale de la maladie suggèrent que 0,49% de la population mondiale souffre de CRC, ce qui pourrait être une sous-estimation en raison des données mondiales limitées, des sous-diagnostics du RAA ,de l'accès limité à l'échocardiographie dans certains pays ,et du manque de systèmes de notification [42].

4.1.1-Dans les pays développés :

L'Australie, la Nouvelle Zélande ou la NC (nouvelle Calédonie), sont des pays où le RAA et la CRC restent endémiques, surtout dans les populations autochtones. Ainsi au-delà de leurs répercussions sanitaires, sociales et économiques en termes de morbidité et de mortalité, le RAA et la CRC forment une cause majeure d'inégalités à combattre.

Les observations faites en Australie et en Nouvelle-Zélande peuvent faire évoquer une prédisposition ethnique vis-à-vis du RAA et de la CRC, mais les différences observées peuvent ne traduire que les écarts des modes de vie.

- **Nouvelle Zélande :**

Il y avait une incidence de 172 cas de RAA hospitalisés en Nouvelle-Zélande chaque année de 2010 à 2014, allant de 149 à 200 (taux moyen de 3,9 pour 100 000). Il s'agissait d'une augmentation par rapport à l'incidence des années 1990 (avec une moyenne de 111 cas par an au cours de la période 1995-1999, soit un taux de 3,0 pour 100 000) . En plus de ces premières admissions, il y avait aussi des récurrences de RAA qui ont causé des hospitalisations supplémentaires [32] .

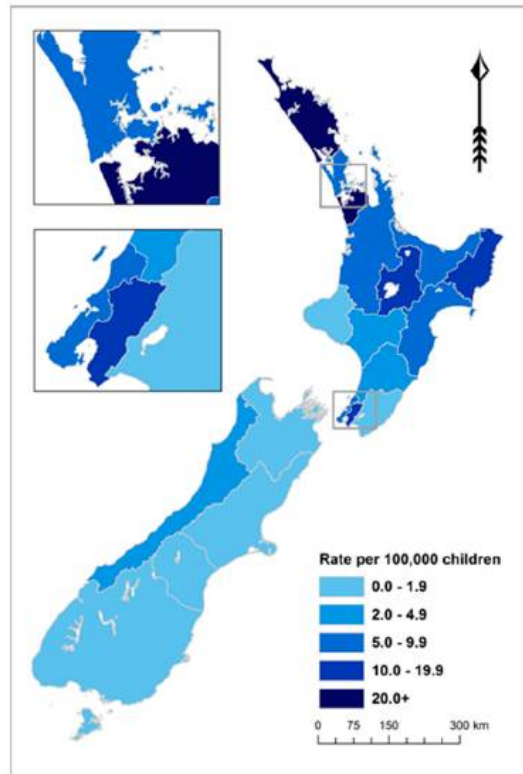


Figure 17: Incidence du RAA pour les enfants âgés de moins de 20 ans, taux annuel moyen d'hospitalisation initiale pour 100 000, 2010-2014[32].

Le RAA est concentré dans l'île du Nord de la Nouvelle-Zélande (97,7% des cas chez les personnes âgées de 20 ans durant cette période).

Le taux de nouveaux cas de RAA parmi les populations autochtones notifiés en Nouvelle-Zélande de juillet 2017 à juin 2018 pour les Maoris (enfants âgés de 5 à 12 ans)était de 26/100 000 , et pour le Pacifique(enfants âgés de 5 à 12) ans était de 94/100 000 [43].

- **En Australie :**

L'Australie est une bonne étude de cas pour comparer deux populations connaissant des épidémies différentes dans le même pays, en utilisant le nombre d'hospitalisations CR / RAA comme indicateur.

En effet l'incidence annuelle du RAA est de 194 / 100.000 dans les populations aborigènes (parmi les enfants de 5-14 ans) contrastant avec une incidence annuelle ≤ 5 pour 100.000 chez les populations australiennes non aborigènes, une incidence similaire à celle des pays développés [41,43].

Tableau IX: Incidence annuelle de RAA pour 100 000 habitants (moyenne sur une période de 3 ans : 2015-2017) selon l'âge et la population étudiée [43].

	All ARF episodes		
	Indigenous	Non-Indigenous	Total
Counts			
0-4 years	13	< 5	15
5-14 years	217	23	240
15-24 years	104	15	119
25-34 years	62	8	70
35-44 years	26	6	32
All age groups (0-44 years)	422	54	476
Rates			
0-4 years	15.7	0.2	1.3
5-14 years	136.2	1.1	11.2
15-24 years	75.8	0.7	5.3
25-34 years	61.3	0.3	2.8
35-44 years	33.8	0.3	1.4
Crude rate, 0-44 years	75.7	0.5	4.6
ASR, 0-44 years	71.9	0.6	4.9
ASRR	123.3	-	-

ASR = age-standardised rate. ASRR = age-standardised rate ratio.

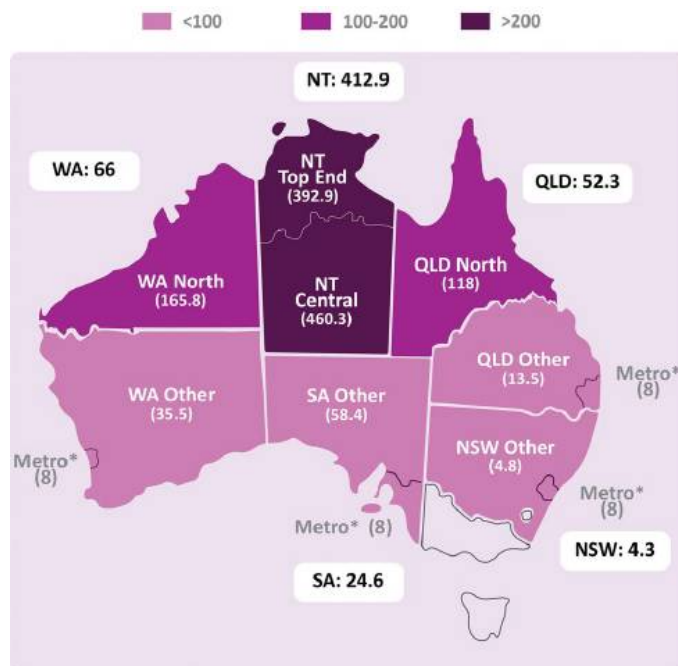


Figure 18: Carte des taux normalisés selon l'âge du RAA pour 100 000 Autochtones et insulaires du détroit de Torres de moins de 45 ans [43].

Metro = métropole d'Australie . NT = Territoire du Nord. NSW = Nouvelle-Galles du Sud. QLD = Queensland. SA = Australie du Sud. WA = Australie occidentale., par groupe de région autochtone.

Sur le plan géographique, l'incidence la plus élevée de RAA se voit dans les Territoires du Nord-Ouest. Elle représente ainsi plus que la moitié (58%) de tous les cas de RAA dans le pays [43].

L'Australie possède également l'une des incidences les plus élevées de CRC au monde. Il s'agit de la cause principale d'inégalité cardiovasculaire entre les Australiens autochtones et non autochtones.

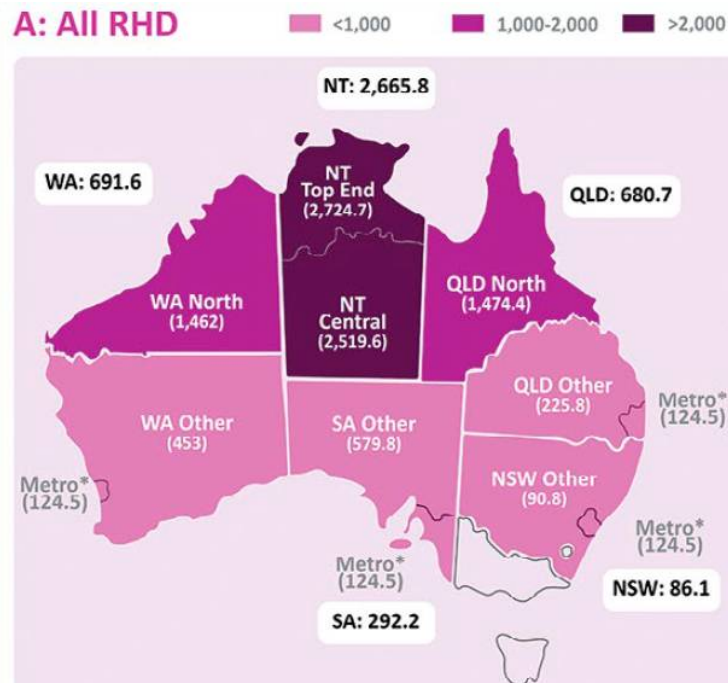


Figure 19: Prévalence de tous les cas de CRC par 100 000 aborigènes et insulaires du détroit de Torres âgés de moins de 55 ans, par groupe de région autochtone (2015-2017)[43].

La prévalence de la CR parmi les populations aborigènes d’Australie est de 5-10 /1000 chez les enfants d’âge scolaire, et 30 / 1000 chez les adultes âgés de 35-44 ans [5].

De manière alarmante, les aborigènes et les insulaires du détroit de Torres sont 64 fois plus susceptibles que les non-autochtones de développer une CRC , et près de 20 fois plus de souffrir de complications sévères. En effet, la CRC est responsable de près d'un quart des cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) prévalents chez les indigènes australiens âgés de 20 à 34 ans [40,43].

Des taux très élevés de plaies cutanées à SGA dans certaines communautés aborigènes et insulaires du détroit de Torres soulèvent des questions quant à la contribution de ces infections au développement du RAA . Cela a été étudié dans le cadre d'une étude prospective dans trois communautés aborigènes et insulaires du détroit de Torres.

Aucun épisode symptomatique de mal de gorge n'a été signalé et la prévalence du portage asymptomatique du SGA était faible (3,7%). En revanche, 37% des enfants avaient au moins une infection cutanée au cours de la période d'étude, et le SGA a été isolé à partir de prélèvements de plaie dans 93% des cas. Il y avait une incidence très élevée de RAA, avec de nouveaux cas diagnostiqués au cours de la période d'étude. Cela suggère un rôle étiologique potentiel de l'infection cutanée à SGA (pyodermite – impétigo) dans l'initiation du RAA, et que les pyodermes récurrentes permettraient d'assurer une immunité contre la colonisation de la gorge par le SGA dans cette population [43,44].

- **Nouvelle Calédonie :**

L'incidence des nouveaux cas notifiés en 2016 de RAA (avec ou sans CRC) est significativement différente selon les provinces. Elle est beaucoup plus élevée en Province des Iles Loyauté (104 cas pour 100 000) que dans les 2 autres provinces (24 cas pour 100 000 dans le Nord et 17 cas pour 100 000 dans le Sud).

Une étude publiée en 2015 estimait la prévalence de la CRC dans la population des 18-22 ans en 2010, à 5,9/1 000 habitants. Enfin, l'incidence de l'insuffisance cardiaque attribuée à la CRC entre 2005 et 2015, était estimée à environ 30 pour 1 000 habitants [45].

- **En Suisse :**

La Suisse fait partie de la catégorie à faible risque de RAA. Entre 2000 et 2010, la «Swiss Paediatric Surveillance Unit» (SPSU) n'a signalé en Suisse que 24 cas confirmés de RAA [4].

- **Aux Etats Unis :**

Aux États-Unis, depuis le milieu des années 1980, on a observé plusieurs épidémies de RAA survenues au sein des classes moyennes et dans les régions du centre du pays : elles faisaient suite à des épidémies de pharyngite streptococcique ou de scarlatine. La principale cause incriminée a été l'arrêt de la prévention primaire de masse. Cependant, l'incidence globale du RAA a considérablement diminué au cours des 5 dernières décennies. Or, le spectre des maladies invasives est bien plus préoccupant aux États-Unis que celui du RAA . L'incidence nationale de RAA aux États-Unis entre 2000 et 2012 était 0,61 cas pour 100 000 enfants [46].

Les facteurs qui ont contribué à la diminution de l'incidence du RAA aux États-Unis au cours des 5 dernières décennies incluent la lutte contre la surpopulation, l'accès aux soins de santé, l'épidémiologie changeante des divers génotypes ,avec diminution de l'incidence des souches rhumatogènes contrastant avec l'augmentation de celle des souches non rhumatogènes [47].

Des données récentes sur la mortalité aux États-Unis ont révélé que la CRC n'est pas aussi «éliminée» qu'on le pensait auparavant. Entre 1980 et 2014, les CRC étaient à l'origine d'environ 350.000 décès aux États-Unis , avec une prévalence de CRC déclarée à 1-3 /1000 enfants d'âge scolaire en Amérique centrale et du sud[5,46].

- **Au Canada :**

On croit généralement que le RAA est une entité du passé dans les pays industrialisés comme le Canada et pourtant, il continue d'être présent à un taux alarmant dans certaines communautés éloignées des Premières Nations dans le Nord-Ouest de l'Ontario où son incidence est environ 75 fois celle de la population canadienne générale. Dans ces communautés, l'incidence est comparable à celle des communautés aborigènes de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande. Une étude prospective faite par le Programme canadien de surveillance pédiatrique entre 2004 et

2007 a trouvé une incidence de 2,9 cas par million d'habitants par an chez les individus âgés de moins de 19 ans . Comparativement, l'incidence dans la région du Sioux Lookout dans une série de cas était près de 75 fois plus élevée, avec 21,3 cas/100 000 habitants. Cette incidence est probablement une sous-estimation, puisque le RAA n'est pas une maladie à déclaration obligatoire en Ontario [48].

1.4.2. Dans les pays en voie de développement :

En Afrique, le RAA a démontré une prévalence particulière dans la population africaine plus jeune. Depuis 2006, les efforts des pays touchés en Afrique ont abouti au lancement d'initiatives de contrôle et de prévention telles que la Déclaration de Drakensberg et un programme de recherche ayant focalisé l'attention sur le dépistage échocardiographique de la CR conduisant au concept de CR «infraclinique».

L'incidence du RAA est restée particulièrement difficile à évaluer avec précision. L'incidence peut être extrapolée à partir de l'incidence médiane du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord, estimés à environ 13– 14 cas pour 100 000 par an. Ces données sont probablement une sous-estimation de la réalité en Afrique. Historiquement, l'Afrique subsaharienne a connu la plus grande prévalence de CR détectée cliniquement, allant de moins de 1 à 14 pour 1000.

Depuis le premier rapport de l'échocardiographie comme outil de dépistage potentiel, des enquêtes ont été menées au Mozambique, puis en Ouganda et au Sénégal. Toutes ces études ont démontré que l'échocardiographie détecte un nombre supplémentaire significatif de CR infracliniques, estimées entre 7,5 et 51,6 par 1000 enfants [49].

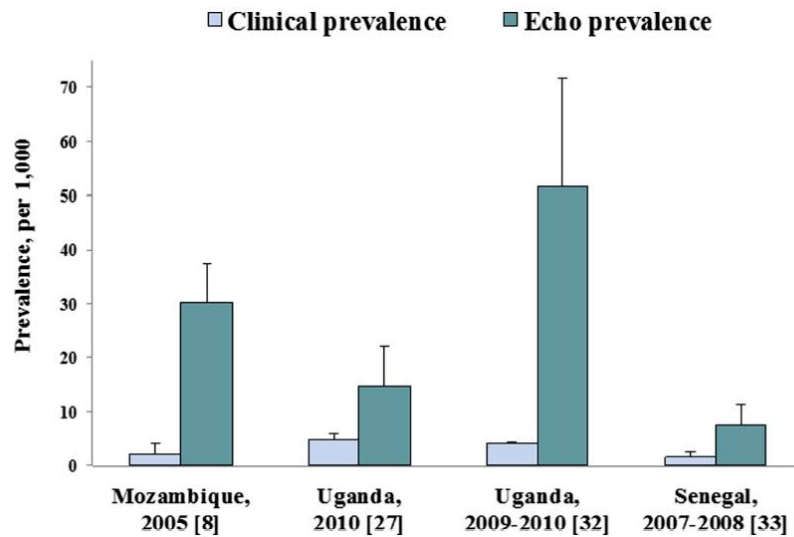


Figure 20: Dépistage écho auprès des écoliers, Afrique 2000–2010.

Approches clinique versus échocardiographie [49].

Une étude africaine a montré que la CR prévaut comme la cause la plus fréquente d'insuffisance cardiaque chez les enfants et les jeunes adultes. En Éthiopie rurale, le taux de mortalité annuel atteint 12,5% parmi les patients avec CR.

Des études récentes en milieu hospitalier ont rapporté que la CR représentait 6,6 à 34,0% des hospitalisations ou des examens échocardiographiques effectués dans des institutions à travers l'Afrique. La CR a été documentée comme étant fréquente chez les femmes enceintes (jusqu'à 2,3%)[49].

Watkins et ses collègues suggèrent que la République démocratique du Congo est le pays africain le plus touché avec une estimation à 805 000 cas de CR en 2015. L'étude Heart of Soweto en Gauteng, Afrique du Sud a montré une incidence de nouveaux cas de CR à 23,5 / 100 000 par an chez les patients âgés de 14 ans. Le dépistage échocardiographique dans les écoles ougandaises, éthiopiennes et sud-africaines a signalé une prévalence de CRC de 40,2 / 1000 enfants, 30,5 / 1000 et 20,2 / 1000 respectivement. La prévalence de la CRC chez les écoliers dans d'autres pays africains varie entre 0,3 et 31/1000 [36].

- **En Tunisie :**

En Tunisie, le RAA reste un problème de santé important chez les enfants, avec une incidence de 57 cas pour 100 000 habitants en 2001 . De 1992 à 1995, le SGA a été isolé avec un taux de 20,7% chez les enfants présentant une attaque initiale de RAA avec l'identification de quatre emm types emm1, emm3, emm6 et emm18 [50].

Bien que la Tunisie soit un pays endémique pour le RAA. L'incidence de la CRC reste faiblement documentée. A partir d'une étude effectuée dans la ville de Monastir entre 2000 et 2013 , il a été estimé que l'incidence de la CRC était de 10.97 pour 100 000 (9.3/100 000 chez le sexe masculin et 19.1/100 000 de sexe féminin). La létalité en rapport avec la CRC était de 1%. Cette étude a également confirmé la diminution de l'incidence de la CRC, cohérente avec la transition épidémiologique en Tunisie [51].

- **En Algérie :**

En Algérie, la prévalence du RAA a diminué surtout après la mise en place du programme de lutte contre le RAA en 1990; l'incidence nationale est passée de 4,7 / 100 000 en 2002 à 2,5 / 100 000 en 2003, 2,3 / 100 000 en 2004, en 2009 l'incidence nationale est tombée à 1,01 cas / 100 000 chez l'enfant de 04 à 19 ans [52].

- **En Inde :**

La CRC continue d'être une cause importante de morbidité en Inde. La prévalence des CRC varie selon les multiples études indiennes, en raison de l'inclusion de différentes populations à différents moments et en utilisant différentes méthodes de dépistage pour le diagnostic. Les données sur l'incidence et la prévalence au niveau national font défaut.

Les études épidémiologiques réalisées en milieu urbain et dans des écoles rurales dans différentes régions du pays dès le début de 1990 au début des années 2000, ont montré une prévalence de RAA/CR allant de 1,3 / 1000 à 6,4 / 1000.

L'enquête auprès des écoliers réalisée après 2000 en utilisant des méthodes de dépistage similaires a révélé une baisse constante (jusqu'à cinq fois) de la prévalence à moins de 1/1000 à travers le pays par rapport aux chiffres rapportés à partir d'études antérieures à 2000.[53,54]

Tableau X: Enquêtes en milieu scolaire sur la prévalence des CRC basées sur le dépistage clinique suivi d'une confirmation par échocardiographie [53] .

Author	Year of survey	Area	Methodology Clinical + echocardiography of suspected (C + E _s)	Population	Age group	Prevalence /1000
Grover et al ²³	1988–91 ²³	Ambala (Rural)	(C + E _s)	31,200	5–15	2.1
Agarwal et al ²⁴	1991	Aligarh (Rural)	(C + E _s)	3760	5–15	6.4
Gupta et al ²⁵	1992 ²⁵	Jammu	(C + E _s)	10,263	6–16	1.3
Thakur et al ²⁶	1992–93	Shimla (Rural + Urban)	(C + E _s)	10,805	5–16	4.8 (rural) 1.98 (urban)
Vashistha et al ²⁷	1993	Agra (Urban)	(C + E _s)	8449	5–15	1.42
Kaul et al ²⁸	1999–2000	Srinagar	(C + E _s)	4125	5–15	5.09
Jose et al ²⁹	2001–02	Vellore (Rural)	(C + E _s)	229,829	6–18	0.68
ICMR ¹⁰	2002–05	Kochi, Vellore, Chandigarh, Indore, Shimla, Dibrugarh, Wayanad, Jodhpur, Jammu, Mumbai (Rural + urban)	(C + E _s)	100,269	5–15	0.43–1.47
Kumar et al ⁴⁰	2002–09	Rupnagar	(C + E _s)	813	5–14	1
Misra et al ⁴¹	2003–06	Gorakhpur	(C + E _s)	118,212	4–18	0.5
Periwal et al ⁴²	2006	Bikaner (urban)	(C + E _s)	3292	5–14	0.67
Negi et al ⁴³	2007–08	Shimla (Rural + urban)	(C + E _s)	15,145	5–15	0.59 (95% C.I. 0.22–0.96/1000),
Rama et al ²³	2011	Prakasam A.P	(C + E _s)	4213	5–16	0.7

4.2-Au Maroc :

Au Maroc, le RAA est une pathologie à déclaration obligatoire.

Quelques études ont été réalisées dans des provinces du royaume, affirmant que cette affection demeure un problème de santé dans notre pays entraînant un bon nombre d'hospitalisations dans les services de pédiatrie et de cardiologie , et ceci malgré les progrès réalisés dans le développement socio-économique du pays .

Une étude descriptive des données de surveillance du RAA collectées à l'échelle centrale a été effectuée de 2000 à 2010 selon un circuit représenté par : ESSB (établissements de soins de santé de base) où les cas de RAA ont été déclarés , la délégation et la DELM (direction épidémiologie et lutte contre les maladies).

Sur la période étudiée, un total de 63 622 cas de RAA a été déclaré par le système de surveillance. La tranche d'âge la plus concernée était celle des enfants âgés de 5 à 14 ans (36,3 %). L'incidence moyenne dans ce groupe d'âge était de 33,1 pour 100 000 ; ceci a permis de classer le Maroc comme un pays à risque élevé, selon la fédération mondiale du Cœur.

Une légère amélioration de l'incidence du RAA a été observée, en effet elle est passée de 20,5/100.000 en 2000 à 18,3 pour 100.000 habitants en 2010.

L'incidence de RAA la plus élevée a été signalée dans la région de Tadla-Azilal et la région Fès-Boulmane avec respectivement 89,9 et 58,9 pour 100 000 habitants.

Il a été également noté que l'incidence moyenne du RAA dans le milieu urbain était de 23,9 pour 100 000 habitants contre 13,8/100.000 en milieu rural [55].

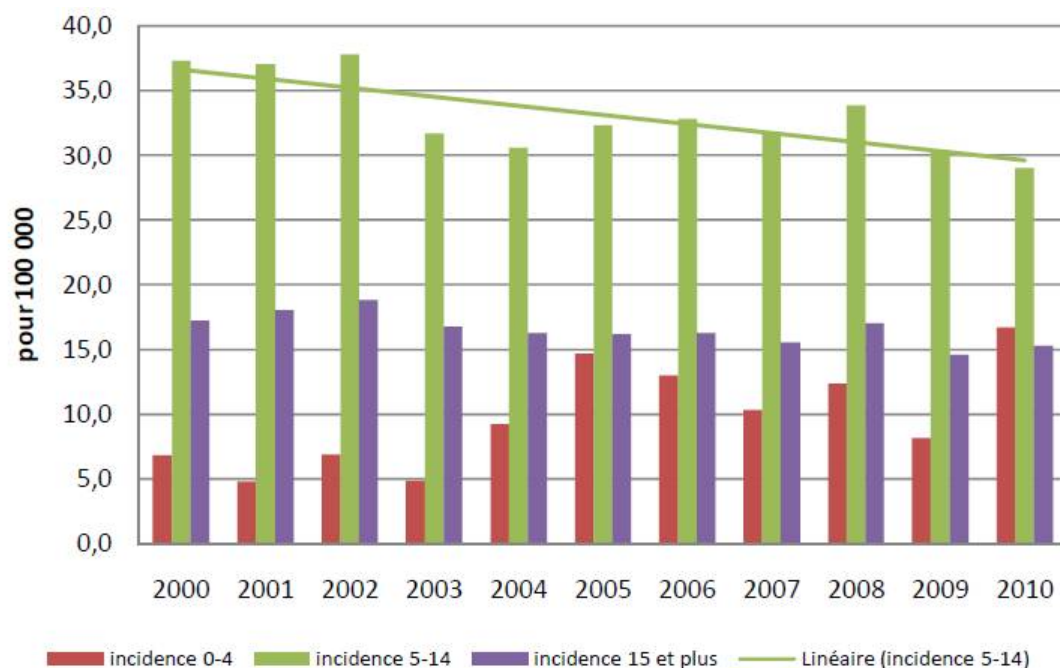


Figure 21: Répartition de l'incidence du RAA selon la tranche d'âge entre 2000 et 2010.[55]

Durant la période 2000–2010, le nombre de CRC déclarées s’est élevé à 12 960 CRC, avec une prévalence de 0,43 pour 1000 habitants, la région de Marrakech-Tensift-el Haouz a connu la plus haute prévalence (0,75 pour 1000). En milieu urbain la prévalence était de 0,5 pour 1000 alors que le milieu rural a connu une prévalence de 0,4 pour 1000 habitants. [55].

La carte suivante montre la répartition de l’incidence du RAA selon les régions du Maroc :

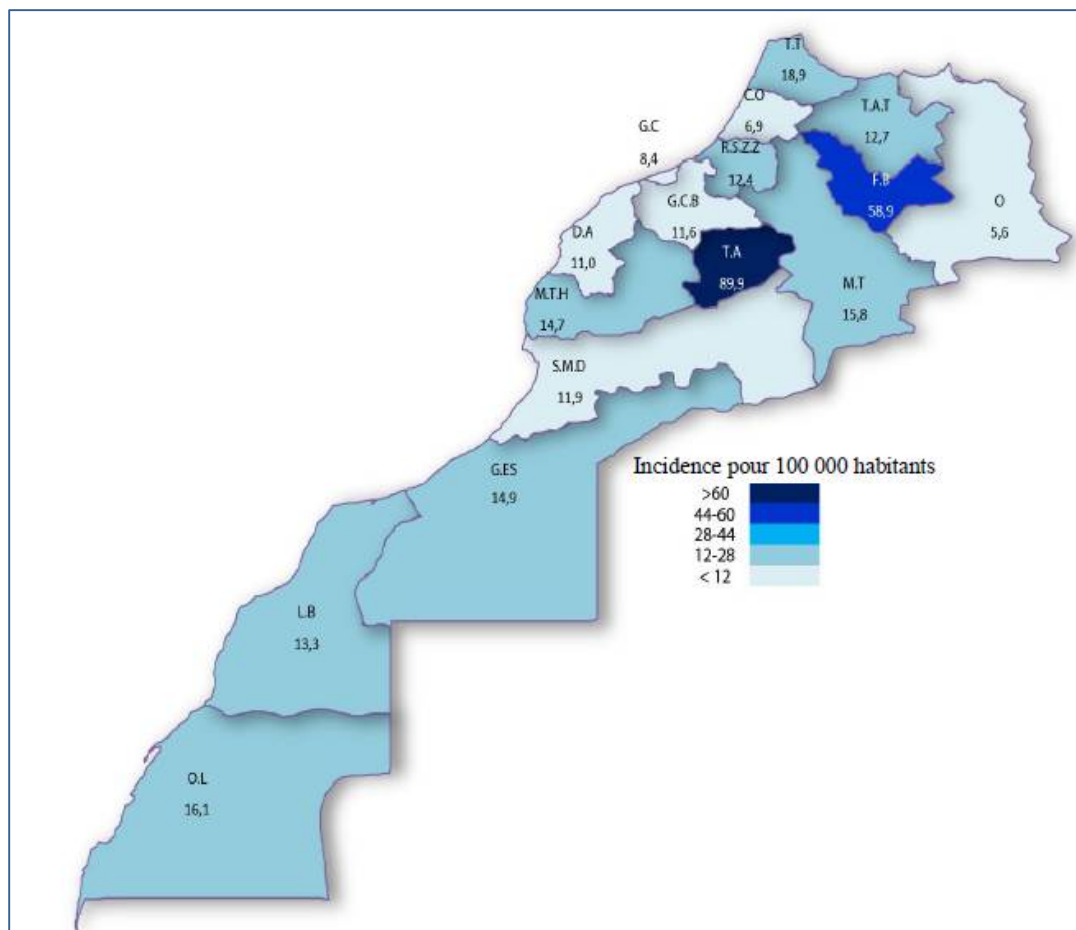


Figure 22: Répartition géographique de l’incidence du RAA au Maroc [55].

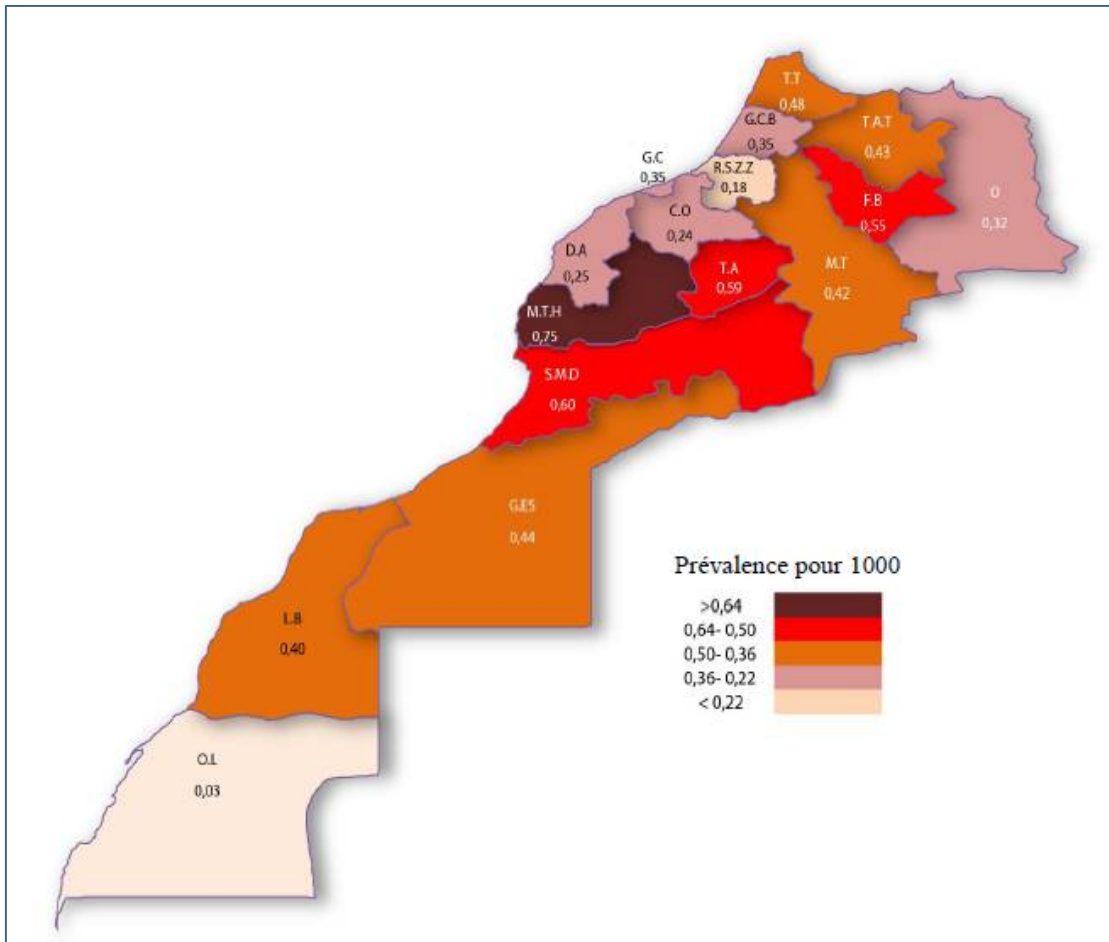


Figure 23: Répartition géographique de la prévalence de la CRC dans le territoire marocain [55].

Cependant plusieurs problèmes se posent , liés d'une part à la sous déclaration des nouveaux cas notamment en milieu rural qui ont un problème d'accessibilité aux soins ce qui se traduit par un nombre de cas plus important en milieu urbain. D'autre part , il existe un problème de notification [55].

Au Maroc, environ 4921 nouveaux cas de cardiopathies rhumatismales sont enregistrés en 2013.

- **A Fes :**

Une étude rétrospective a été menée à Fez entre 2009-2015 dans un service de pédiatrie au CHU Hassan II ,montrant un âge moyen des cas de RAA à 11 ans. Des cas de RAA avec cardite ont été documentés dans 53,1% et sans cardite dans 46,9%.Les lésions valvulaires les plus fréquentes parmi les RAA avec cardite étaient l'insuffisance mitrale (62,1%). Là étaient 3 décès parmi les cas de ce groupe.

Cette étude indique que la prévalence des RAA hospitalisés connaissait une nette amélioration entre 2009 et 2013, mais la prévalence semble augmenter pour se stabiliser en 2015. Cette stabilisation du nombre de cas du RAA admis a été probablement due à la prévention primaire du RAA par le diagnostic précoce de la pharyngite et la prescription d'une antibiothérapie [56].

Tableau XI:Caractéristiques épidémiologiques des sujets atteints de RAA selon une étude rétrospective à Fès [56]

Characteristics	Acute Rheumatic fever with carditis (%) N = 111	Acute Rheumatic fever without carditis (%) N = 98
Gender		
Male	52 (46.8)	46 (46.9)
Female	59 (53.2)	52 (53.1)
Class age		
< 5 years	2 (1.8)	3 (3.1)
[5-15]years	101 (91.0)	89 (90.8)
> 15 years	8 (7.2)	6 (6.1)
Season		
Spring	27 (24.3)	20 (20.4)
Summer	18 (16.2)	21 (21.4)
Autumn	28 (25.2)	39 (39.8)
Winter	38 (34.2)	18 (18.4)
Residence		
Urban	91 (81.9)	85 (86.7)
Rural	14 (12.6)	10 (10.2)
Education level		
Unschool ed	2 (1.8)	4 (4.1)
Koranic	0 (0.0)	1 (1.0)
Primary	62 (55.9)	61 (62.2)
Secondary	39 (35.1)	32 (32.7)
History of sore throat		
Yes	57 (51.3)	35 (35.7)
Major criteria		
Chorea	5 (4.5)	4 (4.1)
Arthritis	14 (12.6)	10 (10.2)
Minor Criteria		
Arthralgia	65 (58.6)	52 (53.0)
Fever	19 (17.1)	13 (13.3)
High ESR ^a	38 (34.2)	22 (22.4)
High CRP ^b	17 (15.3)	7 (7.1)
ASO positive titer ^c		
< 200 UI/ml	5 (4.5)	2 (2.0)
200-600UI/ml	6 (5.4)	5 (5.1)
> 600UI/ml	35 (31.5)	25 (25.5)
Treatment received		
Penicillin A	65 (58.6)	64 (65.3)
yes		
Corticosteroids	43 (38.7)	20 (20.4)
yes		
Acetyl salicylic acid	2 (1.8)	7 (7.1)
yes		

- **A Rabat :**

Selon une étude rétrospective (2014-2016) portant sur 116 cas de RAA recueillis à partir du registre d'échographie de l'unité de cardiologie pédiatrique à l'hôpital d'enfants de Rabat, l'incidence hospitalière de RAA était estimée à 0.21%, avec un âge moyen de 10.34 ans . Une prédominance masculine a été constatée (sexe-ratio H/F :1.04) . L'atteinte cardiaque a été retrouvée dans 50% des cas, celle ci était dominée par l'insuffisance mitrale dans 39% des cas [57].

Physiopathologie
Du Raa

III-PHYSIOPATHOLOGIE DU RAA :

Le RAA est le résultat d'une réaction auto-immune qui survient après une infection à SGA. Le mimétisme antigénique entre certaines protéines de surface de la bactérie-épitoques spécifiques - et les cellules de l'hôte est à l'origine d'une réaction immunologique croisée survenant sur un terrain de susceptibilité génétique. Ce mimétisme moléculaire résulte de la similitude existant entre certains antigènes (Ag) du SGA et des antigènes tissulaires de l'hôte [1] .

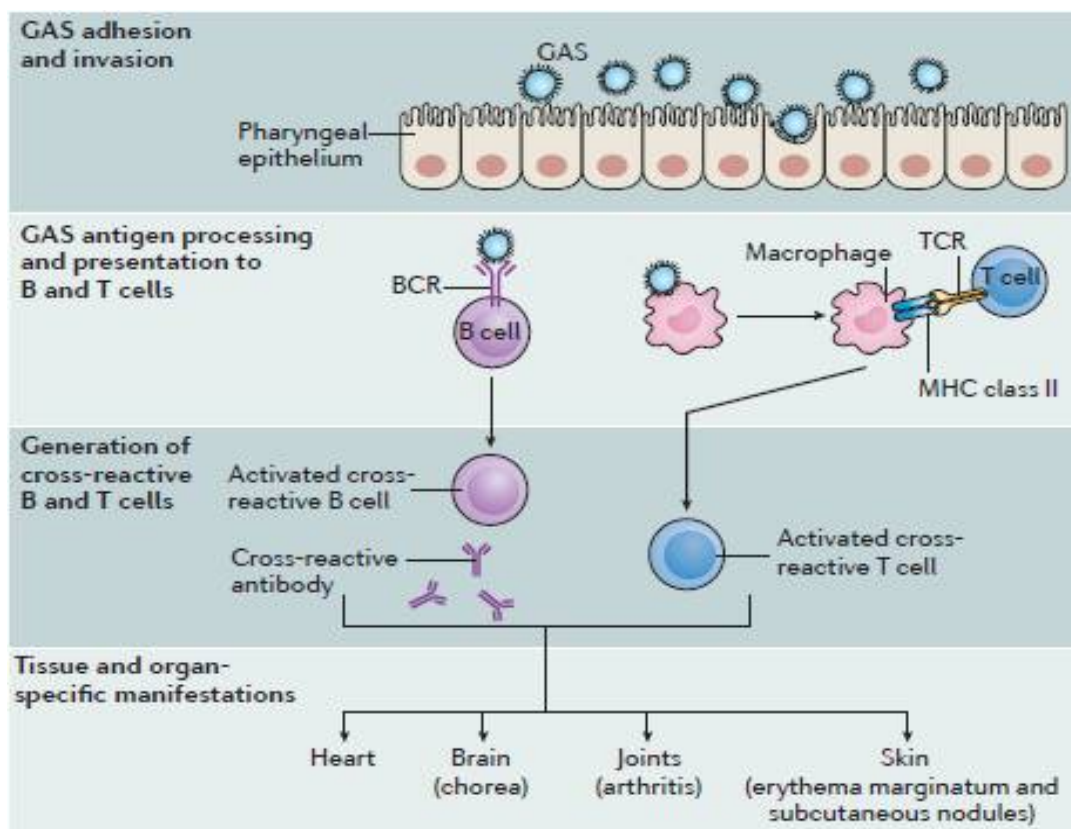


Figure 24: Réponse immunitaire à réaction croisée dans le RAA[1].

Après l'adhésion et l'invasion du SGA dans l'épithélium oropharyngé, les neutrophiles, macrophages et les cellules dendritiques phagocytent les bactéries et présentent l'antigène aux cellules T par l'intermédiaire des molécules HLA classe II . Les cellules B et T répondent à l'infection à SGA , par production d'anticorps (IgM et IgG) et par activation des lymphocytes T (principalement des cellules CD4 +). Chez les individus susceptibles génétiquement, la réponse de l'hôte contre le SGA déclenchera une réaction auto-immune inadaptée à médiation humorale et cellulaire contre les tissus de l'hôte : le cœur, le cerveau, les articulations et la peau , (médiée par les anticorps spécifiquement dirigés contre les SGA et par les lymphocytes T), dont la cause est le mimétisme moléculaire entre ces tissus et le carbohydrate du SGA/ la protéine M spécifique du sérotype de SGA[1] .

1. Au niveau du cœur :

La pathogenèse de la cardite rhumatismale(CR) implique une variété d'épitopes cardiaques possédant une structure α -hélicoïdale (myosine, tropomyosine, kératine, laminine, vimentine) ainsi que des glycoprotéines structurales des valves cardiaques , qui présentent un mimétisme structural avec les composants du SGA.

Les anticorps dirigés contre la protéine M réagissent de manière croisée avec les épitopes spécifiques du fragment S2 de la chaîne lourde de la myosine du myocarde ,tandis que ceux dirigés contre l'épitope du N-acétyl- β -d-glucosamine (GlcNAc) du carbohydrate du groupe A réagissent avec la laminine de l'endothélium valvulaire [1,58].

Streptococcal M Protein M5 Peptide NT4	GLKTENEG
	: : : :
cardiac myosin	KLQTENGE

Figure 25:Homologie de séquences entre la myosine cardiaque humaine et le peptide NT4 responsable de la myocardite [58].

La réponse immunitaire humorale aux SGA (médiée par les anticorps) est responsable en grande partie de l'initiation de la CR . En effet, les anticorps IgG qui réagissent avec l'endothélium de la valve cardiaque induisent la régulation positive de la molécule d'adhésion aux cellules vasculaires 1 (vascular cell adhesion protein 1) (VCAM1) sur la surface endothéliale, qui favorise l'infiltration des cellules T exprimant l'intégrine $\alpha 4 \beta 1$ à leur surface (aussi connue sous le nom de VLA4) , à travers l'endothélium activé. Les lymphocytes T CD4 + et CD8 + infiltrent alors les valves cardiaques mais le sous-ensemble de lymphocytes T CD4 + prédomine. Seuls les LT autoréactifs qui sont constamment activés par l'antigène (c'est-à-dire les protéines valvulaires) survivent et sécrètent des cytokines inflammatoires TNF alpha ,IFN γ et IL-2 (par les TH1). Seuls quelques lymphocytes T pris des valves rhumatismales produisent la cytokine régulatrice IL-4 qui régule la réaction inflammatoire TH1/TH2 .Ceci explique l'aggravation des lésions valvulaires. Cependant la sécrétion élevée d'IL-4 régulatrice au niveau du myocarde entraine la régression des lésions de myocardite [59].

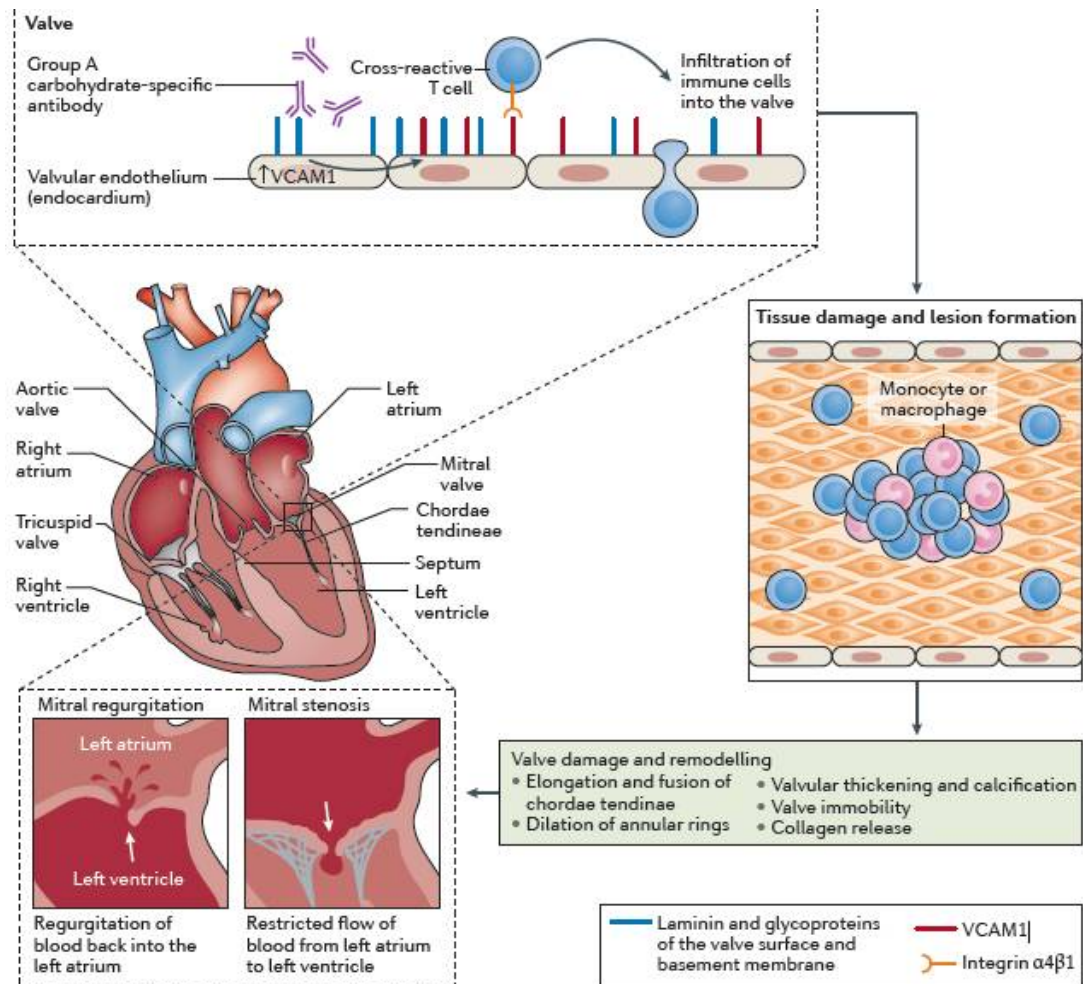


Figure 26:La réponse immunitaire croisée du SGA au niveau cardiaque [1].

Les cellules Th2 jouent un rôle dans les réponses immunitaires humorales en produisant l'IL-4, IL-5 et IL-10, ce dernier est notamment impliqué dans la progression de la valvulopathie rhumatismale [60].

L'IL-17A a été également associée aux cardiopathies rhumatismales chez l'homme et des modèles animaux, ce qui suggère que les cellules Th17 sont impliquées dans la maladie [58].

En effet ces cellules auraient un rôle dans l'auto-immunité, l'accélération de la progression vers la CRC et le recrutement des neutrophiles et macrophages aux tissus infectés [60,61].

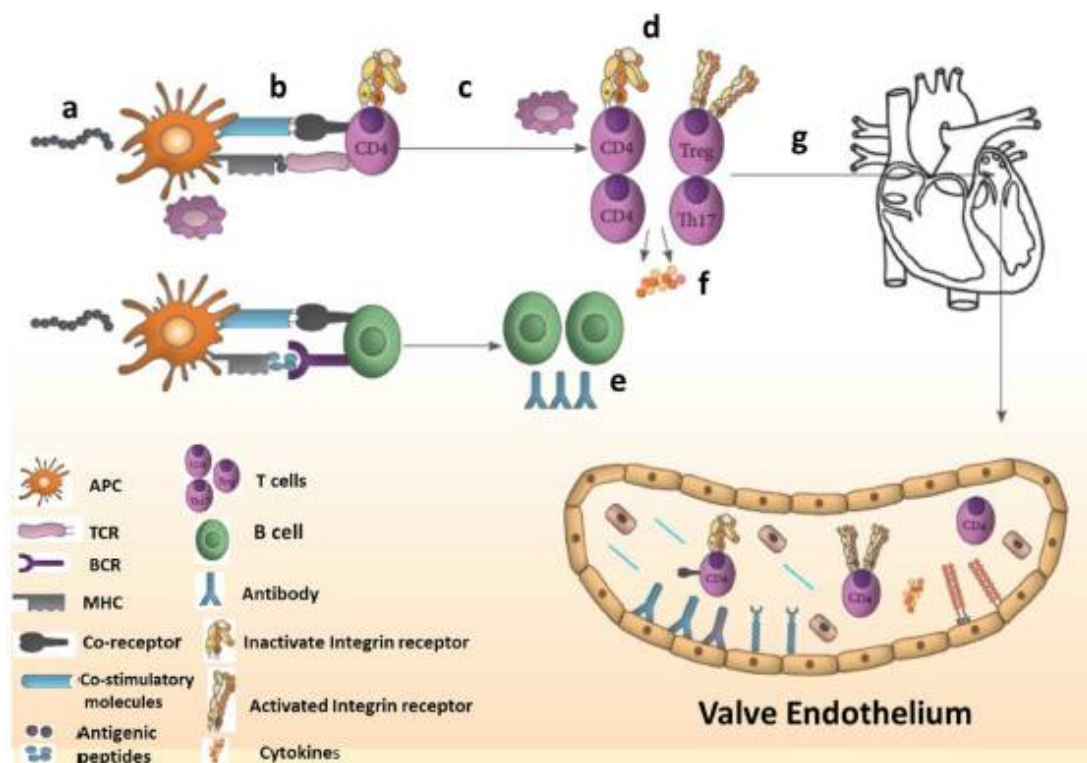


Figure 27: Mécanisme d'induction de la valvulopathie [59]:

Exposition d'un hôte génétiquement susceptible au SGA conduit à la captation d'antigène (a), au traitement et présentation du peptide par les CPA aux cellules B et T (b). Les cellules B et T amorcées par le SGA régulent à la hausse les récepteurs de surface et se différencient(c) en divers sous-ensembles (d) qui produisent des anticorps croisés (e) et cytokines (f), respectivement. Les anticorps spécifiques au SGA se lient à GlcNAC de l'endothélium valvulaire, déclenchent l'inflammation et la régulation positive de molécules d'adhésion facilitant l'infiltration et l'extravasation des lymphocytes T, tandis que la cytokine influence la migration des lymphocytes T vers le cœur (g) et induction des dommages valvulaires[59].

La réponse auto-immune cellulaire dans la CR implique la production de cellules T autoréactives qui infiltrent la valve et le myocarde, l'activation de l'endothélium valvulaire et la formation de nodules d'Aschoff au niveau cardiaque[1]. Histologiquement, le nodule d'Aschoff cardiaque est caractéristique, avec destruction fibrinoïde des fibres de collagène, dépôts du fragment C3 du complément ainsi que d'immunoglobulines, infiltration cellulaire par des histiocytes d'allure épithélioïde et des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺. Le corps d'Aschoff évolue vers une cicatrice fibreuse dont la disposition concentrique en « bulbe d'oignon » est évocatrice de l'origine rhumatismale [1,23].

Les lésions régressent sans laisser de traces ou en laissant une fibrose cicatricielle. Cette dernière est suivie d'une néovascularisation et remodelage de la structure de la valve, se compliquant d'une insuffisance ou d'une sténose valvulaire. Les dommages immunitaires médiés par les cytokines sont encore amplifiés par la reconnaissance d'autres protéines valvulaires structurelles (auto-antigènes) telles que la vimentine, selon le processus de diffusion des épitopes (épitope spreading)[1,3,41,58].

Conséquences pathologiques de l'inflammation sur le cœur au niveau structurel et fonctionnel :

- Dilatation des anneaux valvulaires.

- Elongation des cordages tendineux.
- Coaptation inadéquate des feuillets valvulaires, ce qui à son tour provoque une insuffisance valvulaire
- Une inflammation supplémentaire conduit à des végétations fibrineuses dans la zone rugueuse avec cicatrisation, ce qui pourrait finalement conduire à une sténose valvulaire [1].

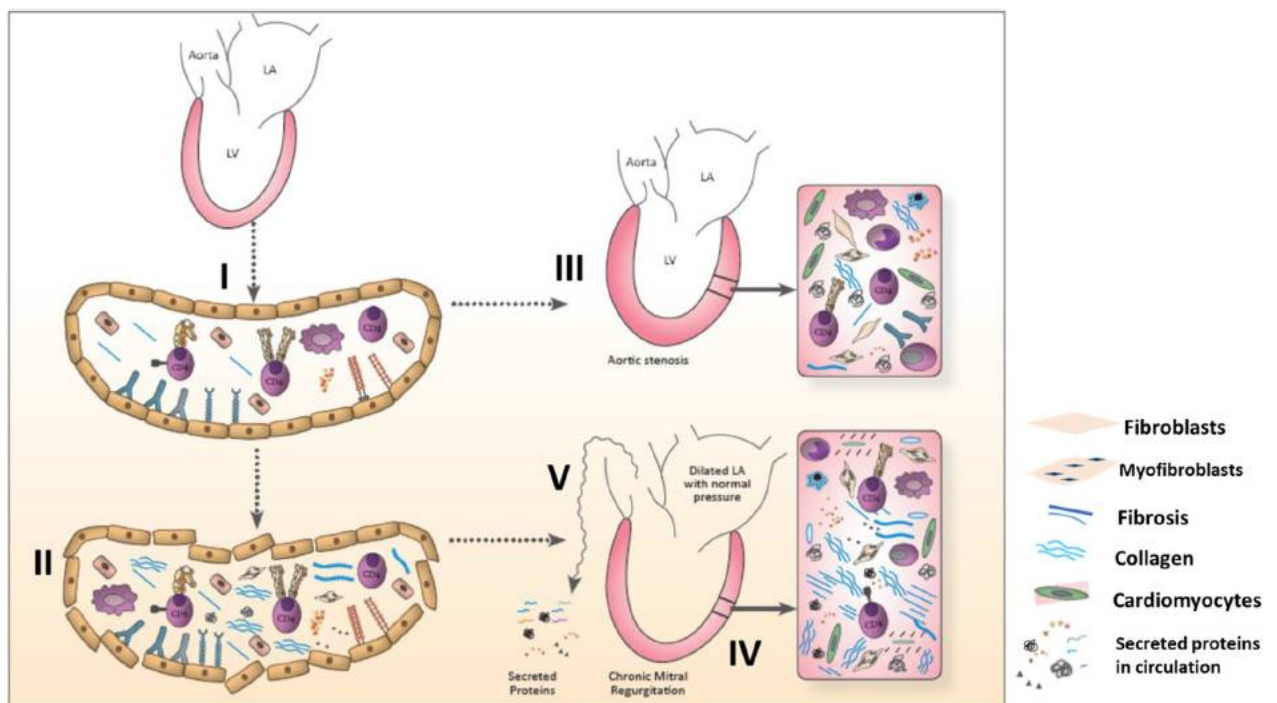


Figure 28: Événements séquentiels de la lésion valvulaire rhumatismale à l'hypertrophie ventriculaire gauche [59].

En plus des mécanismes immuns humoral et cellulaire, la protéine *mannose binding lectin* (MBL) jouerait également un rôle. Il s'agit d'une protéine de l'inflammation, capable d'induire l'opsonisation, la phagocytose et l'activation du complément.

Il est intéressant de noter que différents allèles du gène MBL2, qui code pour la protéine MBL, ont été identifiés chez les patients atteints de RAA/CRC. Le rétrécissement mitral chez les patients avec CRC a été associé à l'allèle «A»; les patients étudiés avaient des niveaux élevés de MBL dans les sérums. En revanche, l'insuffisance aortique chez les patients avec CRC semblait être associée à l'allèle «O» qui code pour une faible production de MBL [61,62].

Le polymorphismes de plusieurs gènes codant pour les protéines immunitaires ont été associé à la susceptibilité au RAA et la CR. Ces protéines incluent en plus de MBL2, la ficoline 2 (codée par FCN2), low-affinity immunoglobulin- γ Fc region receptor IIa (codé par FCGR2A), Toll-like receptor 2 (codé par TLR2), facteur de nécrose tumorale (codé par TNF), interleukin-1, transforming growth factor β 1 (codé par TGF β 1) et cytotoxic T lymphocyte protein 4 (codé par CTLA4)[1].

La désorganisation du tissu conjonctif joue également un rôle important dans la pathogenèse du RAA. Dans ce sens, les troubles héréditaires du tissu conjonctif peuvent être un facteur de risque pour le développement du RAA et de la CRC. En effet, L'Oxyproline (OXYP), en tant qu'acide aminé majeur du collagène, composant important du tissu conjonctif, a été retrouvé dans une étude à des taux élevés chez des enfants avec RAA/CRC [63].

Des théories alternatives ont été avancées pour comprendre le mécanisme sous-jacent et suggèrent l'implication des composants de surface des souches de streptocoques rhumatogènes (appelés PARF ou peptide associated with rheumatic fever) qui forment un complexe avec collagène humain de type IV dans les membranes basales sous-endothéliales. Selon cette théorie, la formation du complexe entre le collagène et la protéine M pourraient déclencher une réponse auto-anticorps au collagène[60].

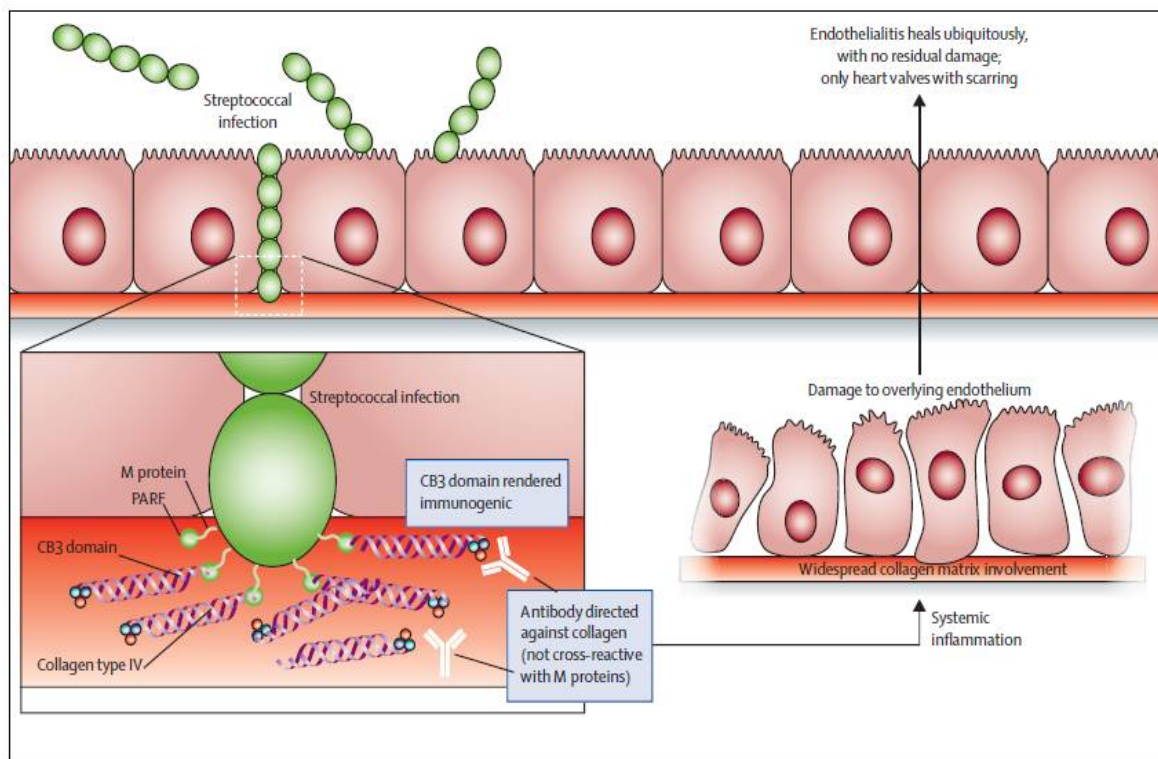


Figure 29: Formation de complexe entre le collagène de type IV et le PARF (peptide associated with rheumatic fever) de la protéine M dans les membranes basales sous-endothéliales[42].

Cependant, ces anticorps (anti- collagène) n'induisent pas de valvulopathie chez des modèles animaux. Par conséquent, le mimétisme moléculaire est probablement essentiel pour l'induction de l'auto-immunité et déclenchement de la CRC [1,40,41]

2- Au niveau des articulations :

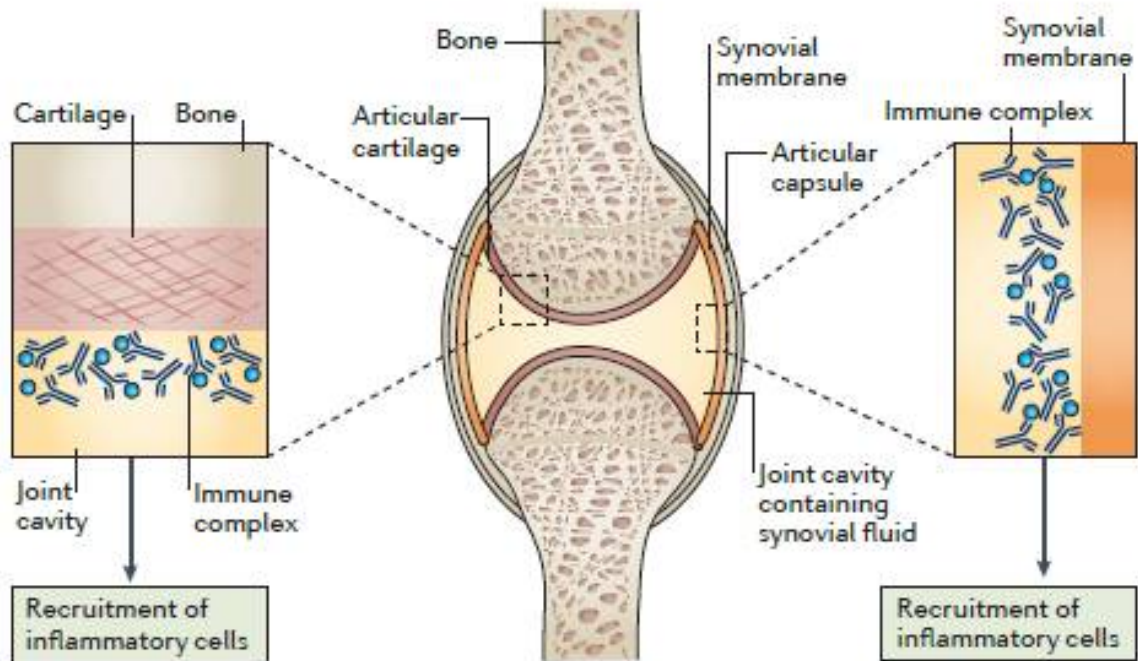


Figure 30: Manifestations articulaires du RAA[1]

L'arthrite peut être le résultat de la formation de complexes immuns qui se lient à la membrane synoviale et / ou au collagène au niveau ariculaire, ce qui conduit au recrutement de cellules inflammatoires [1].

3-Au niveau cutané :

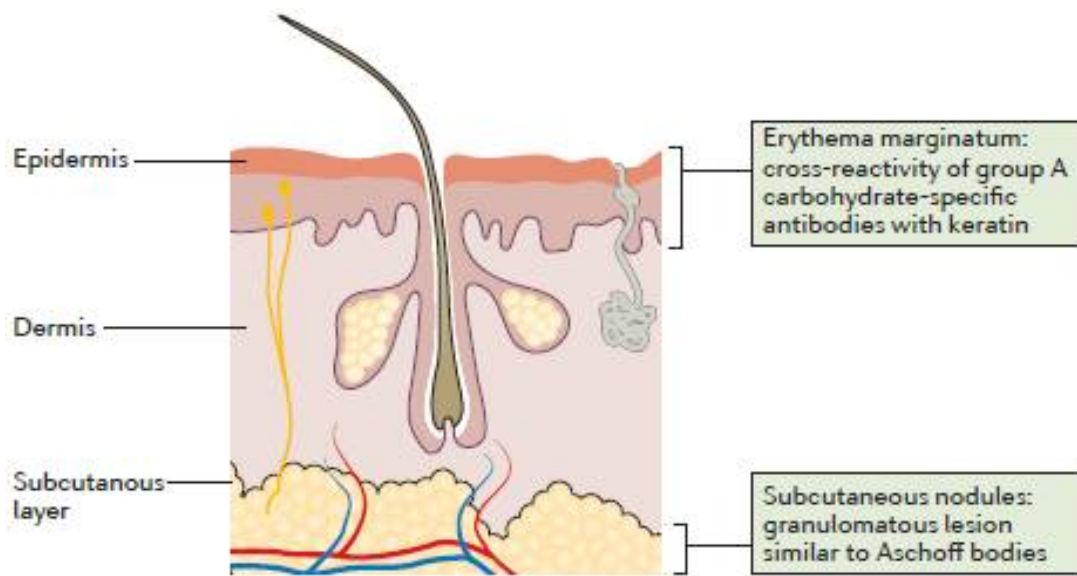


Figure 31: Manifestations cutanées du RAA[1].

L'érythème marginé peut être dû aux anticorps dirigés contre les carbohydrates du groupe A et qui réagissent de manière croisée avec la kératine, tandis que les nodules sous-cutanés sont des lésions granulomateuses qui se développent dans le derme en raison d'une hypersensibilité retardée contre les antigènes du SGA. De plus, la formation de ces nodules pourrait être liée à des mécanismes similaires qui induisent la formation des « corps d'Aschoff » cardiaques [1] .

4-Au niveau du SNC :

Les anticorps monoclonaux humains dérivés de patients atteints de chorée de Sydenham réagissent selon le mécanisme de mimétisme moléculaire avec l'épitope N-acétyl- β -d-glucosamine du carbohydrate du groupe A et un groupe d'antigènes trouvés dans les noyaux gris centraux comprenant les récepteurs dopaminergiques D1 et D2, le lysoganglioside et la tubuline.

Les antigènes tels que les récepteurs du lysoganglioside et de la dopamine localisés dans la membrane des cellules neuronales se lient aux anticorps et déclenchent un changement de biochimie cellulaire et de signalisation par activation de la protéine kinase dépendante du calcium / calmoduline type II (CAMK2), ce qui conduit à une libération excessive de la tyrosine hydroxylase et de la dopamine. Un anticorps monoclonal humain dérivé d'un patient atteint de la chorée de Sydenham a induit une activité tyrosine hydroxylase dans les neurones dopaminergiques après transfert passif dans le cerveau des rats, et a entraîné des changements neuronaux et des signes de la maladie. Inversement, la plasmaphérèse, durant laquelle les patients atteints de chorée de Sydenham reçoivent du plasma des donneurs sains, conduit à une amélioration de la symptomatologie. Cette découverte suggère que la pathogénèse de la maladie est médiée par les anticorps et que les patients répondraient donc à l'immunothérapie ou aux corticostéroïdes, une hypothèse qui a été récemment validée dans les études cliniques [1,41].

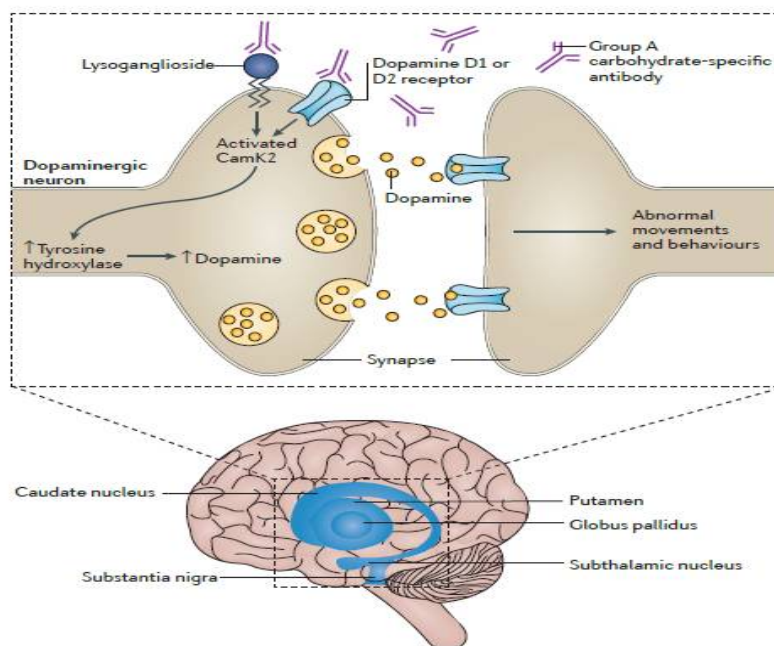


Figure 32: Base moléculaire et cellulaire de la chorée de Sydenham[1].



Etude Clinique

IV-ETUDE CLINIQUE:

1-Signes cliniques :

1.1-Antécédents d'infection streptococcique :

Une infection antérieure au SGA est supposée être une condition nécessaire au développement du RAA. Cette réaction autoimmune est considérée comme étant en grande partie due à une angine streptococcique, avec un risque de 1 % dans la population générale, et de 2 à 3 % chez les enfants vivant dans des conditions défavorables ,toutefois ,le fait d'être porteur asymptomatique de streptocoque dans le pharynx ne comporte pas de risque de développer le RAA [3].

La distinction entre l'origine virale qui est majoritaire, et la cause streptococcique n'est pas facile cliniquement, et s'avère pourtant utile pour la prescription optimale d'une antibiothérapie,d'où l'intérêt des examens paracliniques [64] .

Généralement,la période latente avant l'apparition des symptômes du RAA est d'environ 21 jours[3].



Figure 33: Angine streptococcique [34]

Il est prouvé également que les infections cutanées à SGA (impétigo-pyodermites...) peuvent également déclencher des processus auto-immuns, menant au RAA[3,32].

1.2.- Symptômes précoces :

La présentation du RAA est variable selon les individus et les populations. Occasionnellement, une inflammation de la gorge peut se résorber 1 à 2 semaines avant l'apparition d'autres symptômes. Il existe au début un syndrome inflammatoire généralisé représenté par la fièvre, et l'altération de l'état général (asthénie, anorexie). La fièvre est habituelle, allant de 38 à 40 °C, sans périodicité particulière, mais avec parfois des acmé au moment des poussées articulaires. Elle décroît progressivement pour disparaître en 2 à 3 semaines. Chez l'enfant, des douleurs abdominales sont possibles en début d'évolution, et peuvent simuler un tableau d'appendicite aiguë [1,23,35].

A côté des signes généraux, il existe des manifestations systémiques : articulaires, cutanées, cardiaques ou neurologiques.

1.3- Atteintes systémiques caractéristiques :

La manifestation la plus fréquente du RAA est l'arthrite, tandis que la manifestation la plus grave est la cardite (> 50% des patients) car elle peut conduire à une CRC. Toutes les autres caractéristiques cliniques disparaissent complètement, souvent en quelques semaines [34].

1.3.1- Articulaires :

C'est le signe le plus fréquent du RAA et concerne 70 à 75 % des patients. Il s'agit typiquement d'une polyarthrite aiguë. Elle est associée au début à une fièvre entre 38 et 39 °C, des manifestations digestives à type d'anorexie, vomissements et douleurs abdominales. Classiquement, la polyarthrite aiguë est migratrice et fugace, atteignant avec prédilection les grosses articulations d'abord des membres inférieurs puis des membres supérieurs. L'atteinte unilatérale ou bilatérale des genoux (76 %) et des chevilles (50 %) est la plus fréquente, et retrouvée dans plusieurs études. Puis se voient par ordre de fréquence les atteintes des coudes, poignets, hanches et des petites

articulations des pieds (12-15 %). Puis celles des épaules et des petites articulations des mains (7-8 %). L'atteinte isolée des petites articulations est très rare (1 %) mais possible. On peut aussi rencontrer une atteinte rachidienne lombosacrée (2 %) ou cervicale (1 %), pouvant notamment entraîner un torticolis fébrile. Une atteinte des articulations temporo-mandibulaires (0,5 %) ou sternoclaviculaires (0,5 %) est exceptionnelle [23]. Dans certains cas (jusqu'à 25 % des cas), le tableau se

limite à une monoarthrite aiguë très inflammatoire, le plus souvent d'un membre inférieur, et pouvant faire penser à tort à une arthrite septique. Un tableau dominé par des polyarthralgies inflammatoires fébriles et migratrices semble de plus en plus fréquent actuellement. Il a été également rapporté la possibilité de survenue de ténosynovites des poignets ou des chevilles lors du RAA . [1,3,20,23,41,64].

L'articulation est le siège de phénomènes inflammatoires à type de douleur, chaleur, tuméfaction. Ils atteignent leur maximum en 12 à 24 heures. L'atteinte est fugace et migratrice, l'articulation se libère en 2 à 6 jours avant d'atteindre une autre. L'arthrite rhumatismale répond de manière spectaculaire en quelques jours aux AINS. Si ce n'est pas le cas, il faudra réviser le diagnostic.

Non traitée, l'arthrite présente une évolution favorable auto-limitante sur environ 4 semaines, sans laisser de séquelles articulaires destructrices [3,4,20].

Chez les populations présentant une incidence élevée de RAA, des monoarthrites aseptiques ou uniquement des polyarthralgies peuvent également se manifester. En effet, Une étude rétrospective portant sur 367 patients atteints de RAA dans le Territoire du Nord de l'Australie a constaté que 17% des cas présentaient une monoarthrite [7,65,66].

Les localisations atypiques des arthrites ne doivent pas être sous-estimées car exposent également aux mêmes complications cardiaques. Stollerman a noté que 32% de ses patients atteints de RAA ne présentaient pas de modèle classique d'atteinte articulaire.

Pileggi et Ferriani ont décrit l'atteinte articulaire comme atypique si au moins une des caractéristiques suivantes étaient présentes: durée supérieure à 3 semaines, implication de petites articulations et / ou de la colonne cervicale et / ou des articulations de la hanche, présence de monoarthrite et réponse thérapeutique insatisfaisante aux AINS [67].

1.3.2-Au niveau cardiaque :

Près de 50–65% des patients atteints de RAA développent une cardite manifeste cliniquement. C'est la seule manifestation du RAA susceptible d'entraîner des séquelles graves et chroniques [4].

L'utilisation de l'échodoppler permet de la reconnaître précocement et de mieux l'évaluer. Néanmoins sa fréquence et son intensité semblent varier selon les études et les patients [23]. Dans une série brésilienne ayant porté sur un épisode initial de RAA, la cardite était présente dans 57 % des cas, peu sévère dans 25 % des cas, modérée dans 27 % des cas et sévère dans 5 % des cas [68].

La cardite survient typiquement entre le 6^e et le 15^e jour, mais peut être plus précoce ou plus tardive. Elle s'installe à bas bruit et sa détection nécessite des examens cliniques (auscultation cardiaque) et paracliniques réguliers. La cardite associée à des degrés divers une atteinte inflammatoire aiguë des 3 tuniques cardiaques : endocardite, myocardite et péricardite [4-23]

Alors que la cardite associée au RAA est une pancardite, la pathologie valvulaire domine presque exclusivement la CRC. L'atteinte cardiaque gauche est le plus souvent observée; elle touche la valve mitrale presque dans 100% des cas de CRC et la valve aortique dans 20 à 30% des cas. La valve tricuspide est affectée histologiquement chez 15 à 40% des patients atteints de CRC, mais ce résultat a rarement une importance significative sauf si aggravation. La valve pulmonaire n'est presque jamais affectée, bien qu'il y ait des rapports d'autogreffes pulmonaires, qui ont été utilisées en position aortique pendant une chirurgie, développant par la suite une défaillance du greffon et montrant des signes de cardite rhumatismale[34].

- **Endocardite :**

L'endocarde constitue la cible la plus fréquente de la réaction auto-immune avec comme site de prédilection les valves ; elle touche généralement la valve mitrale, plus rarement la valve aortique entraînant une insuffisance valvulaire [4,20].

L'atteinte inflammatoire valvulaire à la phase aigüe est le plus souvent minime à modérée mais déterminante pour le pronostic, et les dégâts cardiaques importants sont le plus souvent la conséquence de réactivations auto-immunes répétées ou de la sévérité de la poussée initiale Ceci souligne l'intérêt de l'échocardiographie dans l'identification des lésions valvulaires minimales encore asymptomatiques [4,62].

L'insuffisance mitrale est l'atteinte la plus typique, observée précocement .Elle peut être asymptomatique si IM minime , ou se manifester par des palpitations , une dyspnée d'effort puis de repos voir insuffisance cardiaque avec OAP en cas d'IM sévère [41,42,69].

Lors de l'auscultation cardiaque ,l'IM se manifeste par un souffle systolique apexien holosystolique en jet de vapeur ,et irradiant vers le creux axillaire .En cas d'OAP, des râles crépitants sont retrouvés [5,70].

La sténose mitrale nécessite généralement plus de temps pour se constituer [2]. Elle est plus fréquente dans les pays à faible et moyen revenu,et elle est le résultat d'une valvulopathie persistante ou récurrente avec fusion bicommissurale .Les patients atteints peuvent rester jusqu'à 10 ans asymptomatiques, du fait de la dilatation compensatrice de l'oreillette et du ventricule gauches ,avant l'apparition d'un dysfonctionnement systolique gauche , dont la gravité est corrélée au degré de l'obstacle mitral [2,5,42,71].

En l'absence de diagnostic précoce ,la réduction de la surface de la valve mitrale se poursuit et entraine l'apparition des symptômes lorsqu'elle atteint 1. 5 cm².Les signes cliniques se manifestent alors par une dyspnée, apparue souvent de manière brusque à

l'occasion d'un effort, d'une grossesse, ou de toute condition nécessitant une augmentation du débit et/ou de la fréquence cardiaque, telle que l'anémie ,la tachycardie, le passage en FA . Par la suite, la fatigue, l'OAP ,l'orthopnée et l'hémoptysie apparaissent. Ces manifestations de l'insuffisance gauche sont progressivement complétées par celles d'une stase droite (œdèmes périphériques, ascite) avec l'installation de l'hypertension pulmonaire. La présentation est alors typique : faciès mitral, œdèmes des MI, jugulaires dilatées et pulsatiles, ascite, pouls artériel pincé et irrégulier [42].

L'auscultation et l'examen clinique sont réalisés à la pointe du cœur en décubitus latéral gauche de préférence :

- A la palpation thoracique : un frémissement diastolique cataire.
- A l'auscultation : Elle repère l'onomatopée de Duroziez qui est caractéristique et comporte : éclat du premier bruit, le claquement d'ouverture mitrale situé après le second bruit et inaugurant le roulement diastolique. Ce dernier présente en renforcement en télésystolique .
- L'examen recherche aussi les signes d'hypertension pulmonaire pouvant orienter vers un RM serré: éclat de B2, un souffle diastolique au foyer pulmonaire pouvant être pris à tort pour une insuffisance aortique souvent associée au RM [71].

La cardiopathie rhumatismale est une cause rare de valvulopathie aortique isolée. L'atteinte mixte de la valve aortique et mitrale est plus fréquente. Cependant l'insuffisance aortique isolée ou plus rarement la sténose aortique peuvent aussi se développer, avec cliniquement une douleur thoracique type angor et syncope.

L'insuffisance tricuspidiennne est souvent fonctionnelle , principalement causée par une sténose mitrale avec élévation des pressions pulmonaires et dilatation ventriculaire droite [5].

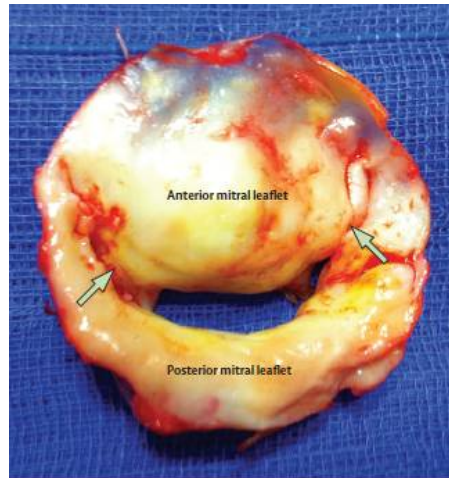


Figure 34: Aspect macroscopique typique d'une valvulopathie rhumatismale mitrale avancée avec fusion bicommissurale [5].

La cardite rhumatismale peut s'installer en l'absence d'antécédents de RAA. Ceci a été observé dans une cohorte de patients atteints de CR en Ouganda. La présentation de CR *de novo* est le plus souvent associée à des symptômes d'insuffisance cardiaque, bien que les patients puissent également se présenter avec un AVC embolique, une endocardite infectieuse ou arythmie par fibrillation auriculaire avec risque de mort subite [1,72,73].

Chez plus d'un tiers des patients se présentant pour la chirurgie plus d'une valve est affectée. L'implication de plusieurs valves posent un défi diagnostique et thérapeutique important [42].

- **Péricardite :**

La péricardite est fréquente dans le RAA ,elle survient dans 4% à 10% .Elle peut être indolore ou se manifester par une douleur thoracique et un frottement péricardique à l'auscultation , accompagné d'un petit épanchement péricardique à l'échocardiographie. Un très grand épanchement provoquant une tamponnade cardiaque est exceptionnel. La péricardite n'évolue jamais vers la constriction et n'entraîne pas de séquelles après la guérison [3,41,74].

- **Myocardite :**

Elle est très fréquente ,associée à une atteinte valvulaire , mais souvent latente .

La myocardite réalise une atteinte interstitielle diffuse avec des nodules d'Aschoff .Ils persistent pendant plusieurs semaines avant de laisser place à une cicatrice fibreuse. Dans les formes récidivantes ou mal traitées, les conséquences sur la fonction myocardique sont tardives avec possibilité de survenue d'un trouble de la conduction auriculoventriculaire voire une insuffisance cardiaque gauche [3,23,33].

1.3.3-Au niveau du tissu nerveux :

La chorée de Sydenham (danse de Saint-Guy) touche 10–30% des patients atteints de RAA, principalement les filles (sexe ratio 1,7/1) avec un âge moyen de survenue entre 8 et 10 ans [75,76].

La chorée est un désordre neuropsychiatrique , qui survient souvent après une longue période de latence (3 à 6 mois) suivant l'infection streptococcique , ce qui justifie l'absence le plus souvent d'un syndrome inflammatoire biologique ainsi que d'une preuve d'infection streptococcique au moment du diagnostic. De même, l'imagerie cérébrale est généralement non contributive au diagnostic car elle est souvent normale ou montre plus rarement des lésions non spécifiques à type de lésions de la substance blanche probablement en rapport avec des accidents emboliques causés par la cardiopathie sous-jacente .Le diagnostic de la chorée est alors essentiellement clinique[4,34,76,77,78].

Le début est insidieux, marqué par une faiblesse musculaire et des troubles psychiques avec une fragilité émotionnelle (pleurs,agitation,dépression) .À la phase d'état apparaissent l'ataxie et les hyperkinésies sous forme de mouvements brusques, involontaires,rapides, non coordonnés et irréguliers (choréiformes), principalement au niveau des extrémités distales ou du visage , dont la fréquence est exagérée par

l'émotion et diminuée au repos. L'atteinte est souvent généralisée bien qu'une hémichorée soit décrite [7,40].

Le langage devient difficilement compréhensible, l'écriture illisible puis impossible.

La chorée peut apparaître de manière isolée ou être temporellement associée à d'autres symptômes du RAA . Jusqu'à 60% des patients atteints ont une cardiopathie rhumatismale lorsque l'atteinte infraclinique est également prise en compte [3,4,41,65,75].

La Chorée de Sydenham disparaît lentement en 2 à 3 mois, jusqu'à 1 à 2 ans, mais des cas de rechutes ont été rapportés dans la littérature [2]. La récurrence est définie par la réapparition de symptômes de plus de 24 h, après un intervalle d'au moins 2 mois suivant l'épisode initial. Ceci a été estimé chez un tiers des patients ,avec un délai de rechute variable selon les séries, mais en moyenne dans les 18 mois après le premier épisode [76]. Il n'y a pas de facteur prédictif établi pour déterminer le risque de récurrence, mais l'hypothèse d'un taux élevé des ASLO ou la mauvaise observance de l'antibiothérapie prophylactique sont discutées comme facteur de risque de récurrence. De plus, le diagnostic de chorée du Sydenham récurrente ne doit être retenu qu'après avoir éliminé un autre diagnostic différentiel [79].

Il est important de quantifier la gravité des symptômes afin de suivre le traitement. Les composantes neuropsychiatriques ainsi que leurs effets sur les activités de la vie quotidienne sont clairement détaillés. Le clinicien note la présence ou l'absence d'un signe clinique et calcule un score total. Les scores vont de 0 à 30 et fournissent une mesure objective des progrès cliniques. L'échelle d'évaluation clinique de la Croix-Rouge (Red X) pour la chorée de Sydenham est présentée ci-dessous. Il est recommandé que les patients soient évalués (à l'aide de ces outils) régulièrement. Il est aussi important de souligner qu'il s'agit d'une échelle d'évaluation des symptômes et non d'un outil de diagnostic [80].

Tableau XII: Échelle d'évaluation clinique Red X pour Chorée de Sydenham [80].

Symptom/sign	Definition (note if bilateral or unilateral)
Hypotonia	Hyperextensibility of wrists, apposition of elbows behind back or generally floppy
Involuntary movements	Writhing Facial grimacing Shrugging shoulders Pronator sign Piano playing movements Kicking or jerking of legs Fidgety, generalised restlessness
Voluntary movement in-coordination/ fine motor impairment	Difficulty writing Difficulty eating Difficulty dressing Difficulty drinking Difficulty with hygiene Difficulty walking
Weakness	Cannot sit unsupported Needs help with ambulation Drops things
Motor impersistence	Hippus Milkmaid's grip Jack in the box tongue
Speech problems	Slurring, anarthria, explosive, hypophonia
Hung up knee reflexes	Slow to return to pre-test position
Emotional lability	Quick to cry or anger/temper tantrums
Attention and hyperactivity	Unable to sit still Poor focus and concentration
Obsessive Compulsive Behaviour	New onset worries and/or unpleasant thoughts New onset rituals
Behaviour problems	Sleep problems School refusal Aggression
Total	Maximum 30

Score 00 à 14 = Minime à léger .

Score 15 à 30 = Modéré à sévère.

En Afrique du Sud, la surveillance se développe dans le but de prévenir le RAA et la CRC. Ainsi , tout enfant atteint de la chorée de Sydenham doit être notifié et doit subir une échocardiographie [81,82].

1.3.4-Au niveau des tissus cutanés :

Les manifestations cutanées sont rares mais, elles sont d'une grande valeur diagnostique. Elles ne surviennent quasiment jamais comme seule manifestation du RAA [3,4].

- **Nodosités sous cutanées de Meynet :**

Elles sont rapportées dans 1% à 21% des cas [83]. Il s'agit de petits nodules de la taille d'une lentille, de diamètre <2 cm, au niveau de l'hypoderme, non douloureux siégeant en regard des surfaces osseuses, des tendons et des face d'extension des articulations (coudes, poignets, région occipitale et saillies vertébrales). Ils apparaissent 1 à 2 semaines après le début des symptômes et sont associés aux formes inflammatoires sévères de la maladie notamment avec une CRC [2,20,65].

Chaque élément apparaît et disparaît brusquement en 1 à 2 semaines sans laisser de trace [3]

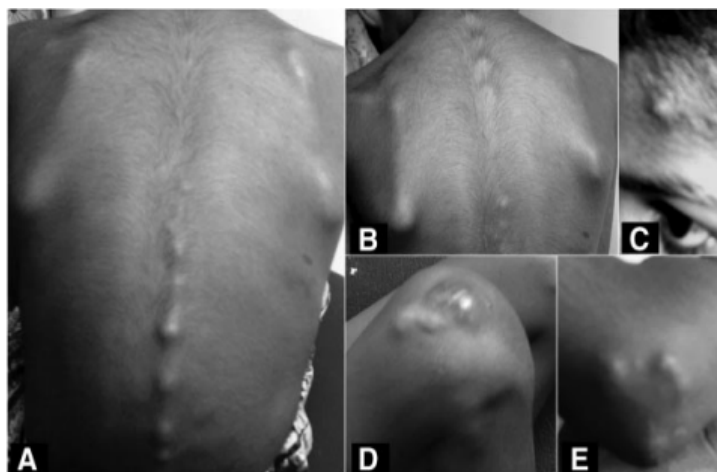


Figure 35:Plusieurs nodules sous-cutanés sur les proéminences osseuses de la colonne vertébrale, omoplates, la tempe gauche, genou et coude [83].

- **Erythème marginé de Besnier :**

L'érythème marginé de Besnier est décrit chez 4 à 15% des patients. Il se présente sous forme d'une efflorescence maculo-papuleuse annulaire rose claire et non prurigineuse, à extension centrifuge, avec un centre pâle et une zone périphérique serpiginieuse rose ou rouge nettement délimitée [4,20].

Les lésions s'observent au niveau du tronc, des épaules, des lombes, et de la racine des membres. L'éruption touche très rarement la face. Elle est fugace, indolore et s'accroît sous l'effet de la chaleur. Il peut être difficile à repérer chez les sujets de peau foncée [2,3,65].



Figure 36: Erythème marginé de Besnier chez une fille de 3 ans [84].

2- Signes paracliniques :

2.1 -Diagnostic biologique :

2.1.1-Signes d'inflammation générale non spécifiques :

La numération formule sanguine (NFS) objective habituellement une hyperleucocytose à PNN et une anémie inflammatoire. Les protéines de l'inflammation, la protéine C-réactive (CRP), la vitesse de sédimentation (VS) , le fibrinogène, les alpha2globulines, sont constamment élevés, sauf dans la chorée . Les signes inflammatoires témoignent de l'évolutivité de la maladie,et permettent de surveiller le traitement [2,3].

- VS :

La VS est un indicateur non spécifique l'inflammation,témoignant de la présence du RAA, mais son élévation se retrouve aussi dans d'autres maladies .Elle est en revanche très sensible dans la mesure où le RAA est toujours associé à un syndrome inflammatoire en phase aiguë [85].

Pour la plupart des populations, une VS> 60 mm à la première heure est considérée comme typique du RAA. Cependant certains experts, considèrent une VS > 30 mm / h conforme au diagnostic du RAA notamment dans les populations à haut risque . L'absence d'augmentation de ce marqueur incite alors à une révision sérieuse du diagnostic, car sauf pour les patients avec la chorée isolée, ces valeurs ne sont presque jamais normales dans le RAA [7].

Une VS élevée doit être confirmée par d'autres examens biologiques en raison de sa mauvaise spécificité. En effet , elle peut être influencée par de nombreux facteurs : Elle est abaissée lors de drépanocytose, d'hypofibrinogénémie ou lors de la prise d'aspirine. En revanche, elle peut être élevée par la prise d'héparine, lors de diabète, d'anémie, de syndrome néphrotique ou d'hypothyroïdie [86].

- **CRP :**

C'est également un marqueur de l'inflammation sensible, précoce mais non spécifique.

En effet , la CRP présente l'avantage d'une ascension plus rapide .Sa concentration augmente dans les 12 heures après un phénomène inflammatoire, elle double chaque huit heures pour atteindre un pic sérique entre 36 et 48 heures .En plus elle se caractérise par une normalisation plus rapide que la VS, ce qui fait de la CRP l'examen de choix pour suivre l'évolution du syndrome inflammatoire du RAA sous traitement [86].

Les valeurs de la protéine C-réactive doivent toujours être plus élevées que la limite supérieure de la normale selon le laboratoire et sont généralement > 7,0 mg / dL [7].

Contrairement à la VS, les valeurs de CRP ne sont pas influencées par l'anémie, l'âge, le sexe ou la forme des globules rouges [86].

- **Marqueurs du stress oxydatif :**

Une étude prospective réalisée en Turquie entre 2007 et 2015, a mis en évidence le rôle du stress oxydatif dans le RAA et sa contribution à la progression de la maladie.

Certains anticorps dirigés contre les antigènes streptococciques endommagent différents tissus chez les patients atteints de RAA. En conséquence, le stress oxydatif se produit avec libération des radicaux libres.

Le niveau du stress oxydatif peut être mesuré en surveillant les modifications du malondialdéhyde (MDA) et de la protéine carbonyle (PCO) dans le sang. Le MDA est un marqueur de l'oxydation des lipides tandis que le PCO est un marqueur d'oxydation des protéines. MDA et PCO étaient positivement corrélés avec IL-6 et TNF- α alors qu'ils étaient négativement corrélés avec la TAC (capacité totale antioxydante).

La protéine C-réactive à haute sensibilité (hs-CRP) est considérée comme un marqueur fiable du stress oxydatif et de l'inflammation. Il a été constaté que la hs-CRP était significativement élevée chez les patients avec le RAA, et qu'elle était positivement corrélée avec MDA et PCO, ce qui confirme le lien entre le stress oxydatif et l'inflammation.

Selon cette étude, la hs-CRP ainsi que les marqueurs du stress oxydatif (MDA et PCO) et cytokines chez les patients avec RAA comportant deux atteintes valvulaires étaient significativement plus élevés que chez les patients avec une seule atteinte valvulaire.

Une relation significative entre le degré d'IM et le niveau des marqueurs du stress oxydatif a été également établie : hs-CRP, MDA et PCO étaient plus élevés chez les patients avec IM sévère par rapport à ceux avec IM légère.

En outre, une plus grande élévation des marqueurs d'inflammation a été enregistrée chez les patients présentant un thrombus auriculaire gauche[87].

Tableau XIII: Données de laboratoire vs implication valvulaire chez les patients atteints de RAA [87].

Parameters	None (n = 5) Mean ± SD	One valve (n = 12) Mean ± SD	Two valves (n = 13) Mean ± SD	Total (n = 30) Mean ± SD	P-value	
					One vs Two [†]	None vs Two [‡]
hs-CRP (mg/dL)	2.05 ± 0.32	2.80 ± 0.50	3.21 ± 0.85	2.86 ± 0.78	0.011	0.009
MDA (nmol/mL)	9.09 ± 0.55	9.64 ± 0.64	11.20 ± 1.67	10.27 ± 1.50	0.03	0.01
PCO (nmol/mL)	2.55 ± 0.25	2.65 ± 0.35	2.89 ± 0.19	2.75 ± 0.30	0.037	0.077
TAC (mmol/mL)	0.82 ± 0.06	0.78 ± 0.08	0.71 ± 0.09	0.75 ± 0.09	0.042	0.07
TNF-α (pg/mL)	16.22 ± 2.40	25.30 ± 3.48	26.80 ± 7.15	24.38 ± 6.56	0.004	0.003

- **La numération formule sanguine (NFS) : les ratios neutrophiles / lymphocytes ,et plaquettes/lymphocytes :**

Le stress oxydatif causée par l'inflammation et l'autoimmunité entraîne le développement de la lymphopénie[88].

En général, les PNN sont considérées comme un marqueur non spécifique de l'inflammation, tandis que les lymphocytes sont un marqueur de la réponse immunitaire régulatrice. Le ratio Neutrophiles/lymphocytes (NLR) reflète donc l'équilibre entre l'inflammation et la régulation immunitaire. En outre, l'activation plaquettaire a un rôle très important dans l'inflammation [89].

Selon une étude rétrospective réalisée en 2019 dans un service de pédiatrie cardiologique en Turquie visant à comparer les ratios neutrophiles/lymphocytes (NLR),et plaquettes/lymphocytes (PLR) chez des enfants atteints de RAA par rapport à des enfants sains , il a été démontré que ces ratios étaient augmentés chez les sujets avec RAA [88].

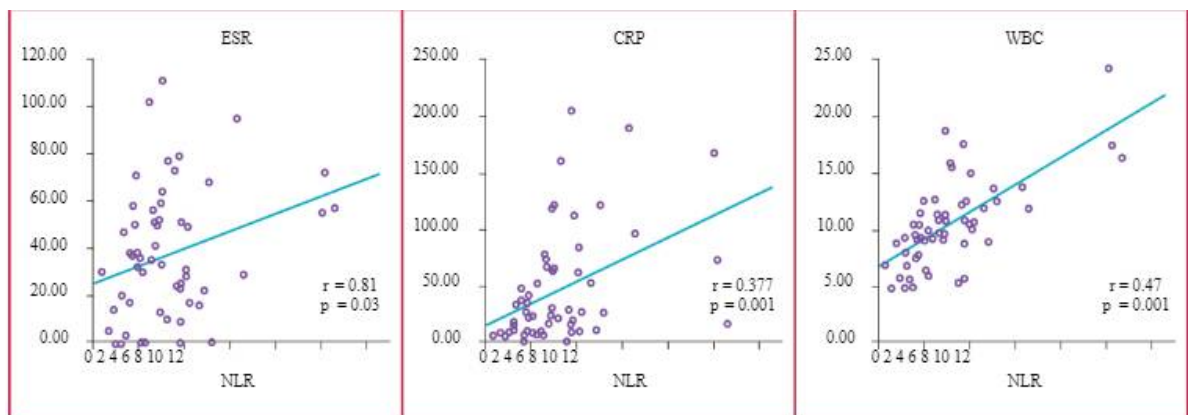


Figure 37: La relation entre NLR , VS ,CRP et PNN . Le NLR a une corrélation significativement positive avec la CRP et le nombre de globules blancs [89].

De plus, cette étude a montré qu'une augmentation du NLR peut être associée à la gravité de l'atteinte valvulaire chez les patients atteints de RAA.

Ceci a été également rapporté dans d'autres études récentes, où des patients atteints d'une sténose mitrale sévère avaient des NLR significativement plus élevés que ceux atteints d'une SM légère à modérée. De plus, des NLR plus élevés étaient associés à un risque accru de mortalité à long terme chez les patients admis avec une insuffisance cardiaque aiguë décompensée [89,90].

Le PLR et le NLR sont alors des marqueurs inflammatoires émergents qui, en combinaison avec d'autres indices hématologiques notamment la CRP et la VS , peuvent aider dans le diagnostic et l'évaluation de l'activité et de la gravité de la maladie, dans la détection précoce de diverses comorbidités à un stade infraclinique et dans le suivi de la réponse thérapeutique [91].

2.1.2-Diagnostic bactériologique spécifique : Preuve d'infection streptococcique :

Étant donné que d'autres maladies peuvent ressembler étroitement au RAA, des preuves de laboratoire d'une infection récente par le SGA sont nécessaires, et le diagnostic est incertain lorsque ces preuves ne sont pas disponibles [7].

Il existe cependant deux exceptions qui surviennent si tardivement qu'une mise en évidence de SGA n'est que rarement positive et n'est donc plus requise: il s'agit d'une part des chorées et, d'autre part, d'une cardite asymptomatique à évolution insidieuse, qui est détectée à un stade tardif [4].

2.1.2.1.Diagnostic direct :

La mise en évidence des antigènes du SGA dans la gorge par test de diagnostic rapide (TDR) ou par culture est généralement négative au stade de RAA [3].

- **Prélèvement de gorge pour culture bactériologique :**

La recherche du SGA par culture du prélèvement pharyngé est souvent décevante .

C'est un test de référence imparfait car elle n'a pas une sensibilité de 100 %, et il ne s'agit donc pas d'un réel gold standard. Seuls 25% des patients auront des cultures de gorge positives au moment du diagnostic du RAA . Cela est dû à plusieurs facteurs, à savoir l'administration préalable d'antibiotiques, la période de latence entre l'infection streptococcique et le début du RAA , l'infection peut être guérie au moment du début des symptômes de RAA. [3,7,85].

De plus , jusqu'à 50% des patients à culture positive peuvent être des porteurs chroniques asymptomatiques du SBHA sans pour autant être atteints du RAA [92,93].

- **Test de diagnostic rapide :**

Pour la preuve d'infection à SGA ,des tests de diagnostic rapide (TDR) sont commercialisés afin de rendre accessible le diagnostic au lit du patient. Le principe des TDR est basé sur la détection du polyoside C de SGA à partir d'un écouvillonnage pharyngé grâce à des techniques immunologiques. Le temps de réalisation d'un TDR varie de 5 à 7 minutes. Plusieurs TDR sont commercialisés mais leurs performances en terme de sensibilité et de spécificité varient, de même des variations inhérentes à l'opérateur ont également été démontrées [10].

La sensibilité moyenne du TDR est d'environ 85 % (allant de 65,6 à 96,4 %) et la spécificité moyenne du TDR est d'environ 95 % (allant de 68,7 à 99,3 %) [94]. En raison de cette spécificité élevée, les experts internationaux s'accordent pour la plupart sur le fait qu'un TDR positif justifie la présence de l'infection streptococcique. À l'inverse, la sensibilité du TDR est jugée insuffisante ,et un TDR négatif peut devoir être confirmé par une culture de gorge dans les cas où il y a un degré élevé de suspicion [95].

2.1.2.2.Diagnostic indirect :

Les tests sérologiques sont plus fiables pour fournir la preuve d'une infection streptococcique antérieure. L'apparition du RAA clinique coïncide assez étroitement avec le pic du titre d'anticorps streptococciques [92].

- **Antistreptolysines O :**

Le titre des anticorps antistreptolysine-O (ASLO) est couramment utilisé pour établir le diagnostic du RAA [92].

Le taux des (ASLO) augmente une semaine après une infection à SGA aiguë et atteint son maximum au bout d'environ 3–5 semaines. Il commence à diminuer à partir de la 8^{ème} semaine et retourne à sa valeur de départ après environ 8 mois, ceci représente la réponse immune « classique » [96]. Près de 20% des patients atteints d'une pharyngite à SGA ne produisent aucun titre d'ASLO pouvant être mis en évidence. Dans ce cas , le titre des anti-DNAse- B (ADB) devrait normalement être déterminé dans la prochaine étape. Pour ces deux tests, les titres peuvent toutefois rester accrus pendant plus d'un an [4].

Il y a des difficultés importantes à attribuer une valeur «normale» au titre d'ASLO. Il n'y a certainement pas une seule valeur qui peut être appliquée à tous les enfants dans le monde. Les études ont utilisé deux définitions différentes de «Limite supérieure de la normale» (ULN): (1) : le 80e centile et (2) : la valeur +2 DS par rapport à la moyenne (GMT :geometrical mean titre).

L'utilisation du 80e centile est préférée, car plus de 80 à 90% des patients atteints de RAA ont un titre d'ASLO supérieur au 80e centile par rapport aux témoins sains qui ne présentent aucune preuve d'infection streptococcique récente. De plus, plusieurs études ont montré que l'ULN, quelle que soit sa valeur, est affectée par les facteurs suivants:

- **L'âge** : les titres chez les adultes en bonne santé ont tendance à être inférieurs à ceux des enfants , ce que reflète le taux d'incidence de la pharyngite à SGA durant l'enfance [4,97].
- **Le site de l'infection** : Les ASLO n'augmentent pas lors d'infections cutanées car la streptolysine O est inhibée par le cholestérol tissulaire d'où l'absence de production des ASLO ; contrairement à la streptococcie pharyngée [98].
- **Situation géographique** : les valeurs sont variables selon les populations.
- **Saison de l'année** : de plus grandes valeurs en hiver sont observées.
- **Utilisation d'antibiotiques ou de traitements stéroïdiens** [96].

Sur le plan diagnostique, il est crucial de documenter une augmentation du titre et de ne pas se baser sur l'ULN [4]. Par conséquent ,la réalisation de 2 dosages des ASLO à 10 à 15 jours d'intervalle est le Gold standard . L'OMS recommande que seule une multiplication par quatre du titre entre les deux échantillons sérologiques doive être considérée comme une preuve d'infection récente à SGA [96].

Cette méthode est justifiée pour plusieurs raisons qui entraînent de faux négatifs ou faux positifs:

D'une part, le titre croissant peut déjà atteindre son maximum en dessous de l'ULN au moment du dosage , d'autre part il peut demeurer stable pendant plusieurs mois sans mise en évidence d'une infection : c'est le cas du portage chronique du SGA dans la gorge.

Cependant , le titre d'ASLO peut être déjà à son pic lors de la manifestation initiale du RAA,et n'augmente plus en raison de la cinétique des ASLO [4]. Dans ce cas, l'absence d'un titre croissant peut être interprétée à tort en excluant la précédente infection à SGA et entraînant un faux négatif. De plus, les Streptocoques du groupe C et du groupe G, même s'ils n'engendrent pas le même tableau clinique, produisent la streptolysine O identique au SGA , et peut donc générer de faux positifs [96].

Tableau XIV: Moyenne et ULN pour le titre ASLO chez les enfants rapportés dans les études[99].

Table 3a ASO titre cut-off values for normal children (80% ULN)					
Country	ULN	N	Age range	Technique	Year published
India (Chandigarh) ⁷	239 IU	200	5–15	Microtitration haemolysin inhibition	2003
USA ⁵	240 IU	1131	2–12	Microtitration haemolysin inhibition	1997
Fiji ¹¹	276 IU	186	5–14	Nephelometric	2008
Yemen ⁹	276 IU	404	5–15	ELISA	2015
India (Mumbai) ⁶	305 IU	40	5–15	Microtitration haemolysin inhibition	2003
Australia (urban) ¹⁰	320 IU	64	4–14	Microtitration haemolysin inhibition	2005
Korea ⁸	326 IU	266	7–12	ELISA	2005
Ethiopia ¹⁵	360 IU	127	5–15	Latex agglutination	2018
Uganda (this study)	389 IU	181	5–14	Nephelometric	2019
Egypt ³	400 IU	660	5–10	Latex agglutination	2011

En Afrique peu de données sur l'ULN sont fournies. Une étude récente a été réalisée à Ouganda sur un échantillon de 400 participants d'âge différent sans antécédents d'infection récente ,afin d'estimer l'ULN des ASLO et ASDOR.

Il y a un pic dans les titres moyens d'ASLO et d'ASDOR dans le groupe d'âge de 5 à 14 ans.

Tableau XV: Les valeurs médianes estimées et la limite supérieure de la normale à 80% pour cinq groupes d'âge sont présentées dans le tableau suivant [100]:

Table 1 Median and 80% ULN reference values for ASO and ADB titres in Uganda by age group						
Age (year)	ASO titre (IU/mL)			ADB titre (IU/mL)		
	N	Median	80% ULN	N	Median	80% ULN
1–4	46	92	185	49	230	448
5–14	181	220	389	183	375	568
15–24	65	187	325	65	280	415
25–34	50	127	229	49	191	292
35–50	48	67	130	48	109	181

Dans la population pédiatrique Ougandaise , la 80 e ULN des titres ASLO et ASDOR était de 389 et 568 UI /mL, respectivement.

Idéalement, chaque communauté devrait promouvoir des études qui pourraient établir quels niveaux de ULN de ces anticorps seraient leur référence [100].

- **Antistreptodornases (ASDOR) (anti –Dnase) :**

Une augmentation de ces anticorps est plus spécifique d'une infection à SGA qu'une augmentation des ASLO , car les es infections par les streptocoques du groupe C et du groupe G ne sont pas suivis par d'une augmentation de l'anti-DNase B.

Les ASDOR présentent une cinétique légèrement différente .Ils apparaissent vers la 3^{ème} semaine après l'infection streptococcique, atteignent leur maximum au bout de 6–8 semaines et commencent à baisser après 12 semaines, le retour à la normale peut s'étaler sur 12 mois .Ils sont augmentés aussi bien lors des infections muqueuses que lors des infections cutanées ,car ne sont pas inhibées ni par le cholestérol ni par les lipoprotéines[4,98].

Comme la chorée survient fréquemment plusieurs mois après l'infection par le SGA, il serait plus pertinent de demander le dosage des ASDOR, car ils présentent à ce moment un pourcentage de positivité plus élevé que les autres méthodes de documentation de l'infection streptococcique chez les patients présentant une chorée [100].

Historiquement, on croyait que l'ASDOR était élevée après une infection cutanée à SGA et l'ASLO après une infection pharyngée. Une étude antérieure dans le Territoire du Nord d'Australie a révélé que l'ASDOR était augmentée chez une majorité de patients atteints de RAA , mais que l'ASLO était fréquemment normale. Ceci a suggéré que des infections cutanées pouvaient être survenues avant le développement du RAA , ce qui est cohérent avec d'autres recherches suggérant fortement un rôle des infections cutanées à SGA dans le déclenchement du RAA . Cependant, une étude longitudinale plus récente de 160 enfants sur une période de 2 ans a montré que la pharyngite à SGA peut induire une ASDOR élevée en l'absence d'augmentation d'ASLO , ce qui suggère que la nature de la réponse sérologique (ASLO vs ASDOR) peut être plus liée au type d'organisme et à la réponse de l'hôte qu'au site, de l'infection [101].

Il est recommandé de rechercher simultanément les ASLO et ASDOR. Blyth et al ont pu démontrer que l'ajout du dosage des ASDOR aux ASLO augmente la sensibilité de 72,7% à 95,5% mais avec perte de la spécificité . Par conséquent , cela réduit le taux de faux négatifs de 27,3% à 4,5%, tandis que la spécificité se réduit de 93,2% à 88,6%. La combinaison d'ASLO et ASDOR est ainsi la combinaison la plus sensible pour améliorer l'efficacité diagnostique (sensibilité 95,5%, spécificité 88,6) [96,102].

- **Antistreptokinase et antistreptodornase :**

Leur augmentation est faible et irrégulière, de ce fait leur dosage est d'un intérêt limité.

Blyth et al ont pu démontrer que l'association du dosage des ASLO et ASDOR avec un troisième anticorps (ASK) n'a pas amélioré de manière significative ni la sensibilité ni la spécificité. [98].

- **Multiplex ASLO, ASD ,SpnA :**

De nouveaux panels d'anticorps, tels que ceux contenant SpnA, se sont montrés prometteurs pour l'expansion des plates-formes de tests, mais ne sont pas disponibles à l'heure dans le marché [99,103].

2.2 –Etude radiologique ,électrique et échographique :

2.2.1-Radiographie thoracique :

Utile pour détecter une cardiomégalie, qui peut être due à une dilatation du myocarde, de maladie cardiaque préexistante ou d'épanchement péricardique. Le degré d'élargissement par mesure de l'index cardio thoracique (ICT) est utile pour juger de la gravité [104].



Figure 38: Radiographie frontale de thorax montrant une cardiomégalie avec une hypertrophie de l'oreillette gauche et une calcification linéaire (flèches noires) le long des bords cardiaques :[105]



Figure 39: Radiographie du thorax montrant un œdème pulmonaire bilatéral chez un enfant avec insuffisance mitrale et aortique rhumatismales [106]

2.2.2-Electrocardiogramme(ECG) :

Il montre le plus souvent une tachycardie sinusale. Il peut aussi mettre en évidence un bloc auriculoventriculaire (BAV) du premier degré avec allongement de l'espace PR (supérieur à 0,16 s). Cette anomalie témoigne d'un trouble fonctionnel du tissu de conduction [3].

L'anomalie de la conduction AV la plus courante pendant le RAA est le bloc AV du premier degré (jusqu'à 72,5%) et peut ne pas être associée à une cardite. Le bloc AV du deuxième degré Mobitz de type I est beaucoup moins fréquent survenant dans 0,06% à 2,6% des cas, tandis que le bloc AV complet ou de 3eme degré ou dissociation auriculoventriculaire est rare survenant dans 0,016% à 4,6% des cas dans diverses séries de cas.

La plupart des cas de bloc AV associé à un RAA sont survenus lors de la première crise avec une valvulopathie minime[107] .

L'ECG permet également de suivre l'évolution électrique sous traitement anti inflammatoire [108] .

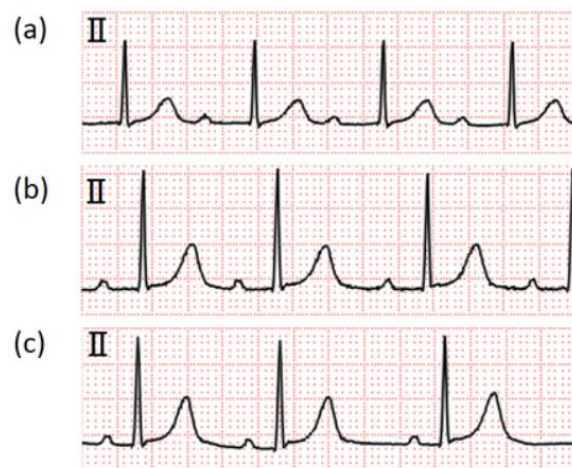


Figure 40:Tendances sur l'électrocardiogramme d'un BAV 1^{er} degré [108]:

L'intervalle PR sur l'électrocardiogramme au jour 1 (a), au jour 8 (b) et au jour 16 (c) était de 308, 232, et 190 millisecondes, respectivement. Les intervalles PR prolongés se sont normalisés après le traitement [108].

La disparition du BAV sous traitement est la règle , cependant un pacemaker temporaire doit être envisagé dans les cas symptomatiques .Très rarement l'implantation du pacemaker est permanente.

Les mécanismes pathogéniques exacts sous-tendant ces troubles du rythme dans RAA sont inconnus. Cependant , La réversibilité progressive du bloc cardiaque du troisième degré au BAV 1^{er} degré en réponse aux médicaments anti-inflammatoires renforce l'hypothèse inflammatoire [107].

En cas de péricardite, des anomalies telles qu'une diminution du voltage des complexes QRS, et/ou une modification de ST-T, et/ou une négativation de l'onde T, peuvent apparaître [3].

2.2.3-Echocardiographie Doppler:

2.2.3.1.Intérêt :

L'échocardiographie est le gold standard pour le diagnostic de cardite. La principale manifestation de la cardite est la valvulopathie qui se manifeste le plus souvent par une anomalie mitrale et aortique avec des flux doppler anormaux. Elle permet en plus d'apprécier la présence d'un épanchement péricardique, le volume des cavités cardiaques et la cinétique myocardique. Chez les malades atteints d'une CRC, l'échocardiographie permet de suivre l'évolution valvulaire et aide à poser l'indication chirurgicale [3,62].

Dans les critères de Jones révisés de 2015, la cardite peut être clinique ou infraclinique. La cardite infraclinique fait référence à la détection d'anomalies valvulaires échocardiographiques compatibles avec le RAA en l'absence de signes de dysfonctionnement valvulaire à l'auscultation standard .

Avec l'avènement de la technologie portable, l'échocardiographie peut désormais être réalisée à un coût relativement faible, même dans des régions éloignées. Cette évolution soulève la possibilité que les personnes atteintes de valvulopathies rhumatismales non diagnostiquées auparavant, y compris celles sans antécédents connus de RAA, puissent être diagnostiquées et recevoir une prophylaxie secondaire à un stade plus précoce de la maladie, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité[109,110].

Une étude a été menée dans deux pays dans lesquels le RAA est endémique : le Mozambique et le Cambodge .Le nombre de lésions valvulaires chez les enfants scolarisés dépisté à l'échographie était 3 à 10 fois supérieur à celui détecté par le stéthoscope. Ces données ont été confirmées par plusieurs autres études [62].

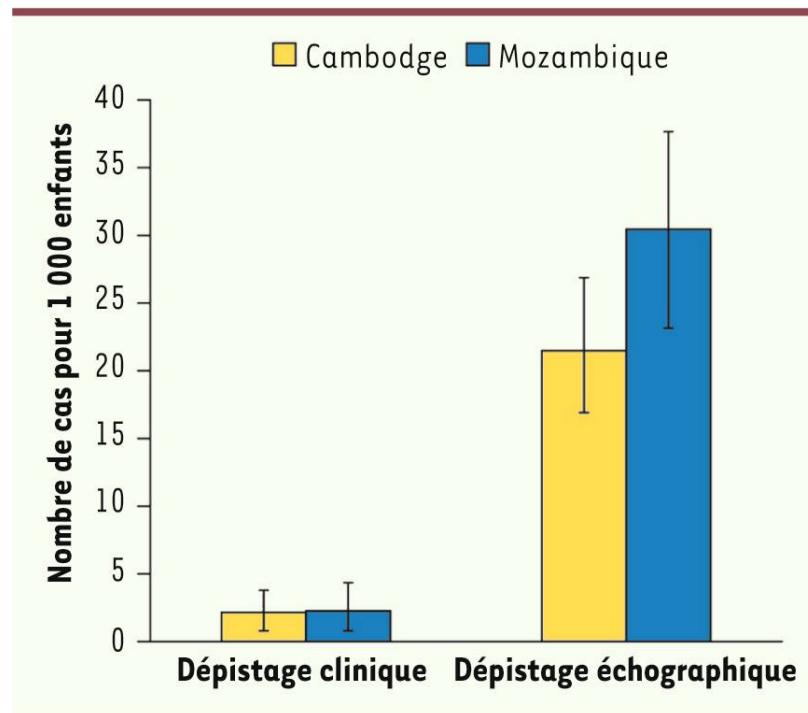


Figure 41:Prévalence de la cardiopathie rhumatismale selonle mode de dépistage. Examen clinique versus échographie cardiaque [62]

Cependant, la distinction entre une situation variante de la normale et une atteinte rhumatismale minime est parfois difficile. Un consensus a été récemment établi par des experts internationaux, sous la direction de la fédération mondiale du cœur World heart federation (WHF) , qui décrit les critères diagnostiques échographiques de la CR. La prévalence des lésions minimales détectées à l'échocardiographie était plus élevée chez les enfants issus de groupes socioethniques à risque élevée de RAA, ce qui constitue un argument fort en faveur du caractère pathologique de la valvulopathie (et non physiologique) [62].

2.2.3.2.Critères diagnostiques d'une valvulopathie rhumatismale :

Le développement de ces nouvelles directives échocardiographiques internationales qui abordent le spectre complet du processus de la CRC est alors opportun. Les critères échocardiographiques de la Fédération mondiale du cœur (WHF) pour la CR ont donc été développés et formulés sur la base des meilleures preuves disponibles. Trois catégories sont définies en se basant sur l'évaluation par échocardiographie 2D, et Doppler couleur: «CR confirmée», «CR borderline» et «normale».

Les caractéristiques morphologiques de la CR et les critères d'insuffisance mitrale et aortique pathologique sont également définis.

Les résultats échocardiographiques doivent toujours être interprétés en tenant compte des données cliniques du patient ainsi que des facteurs de risque de la maladie rhumatismale (ethnicité ,emplacement géographique , antécédents).Chez ceux qui ont des antécédents de RAA défini ,toute anomalie structurelle et fonctionnelle des valves doit être considérée comme traduisant une valvulopathie rhumatismale jusqu'à preuve du contraire .

Avant de présumer l'origine rhumatismale de la valvulopathie, il convient d'exclure les cardiopathies congénitales, acquises et dégénératives en tant qu'étiologie des anomalies de la valve mitrale et de la valve aortique.

Les valvulopathies rhumatismales intéressent surtout le cœur gauche, provoquant des insuffisances, des sténoses ou des atteintes mixtes. La valve tricuspide et plus rarement la valve pulmonaire peuvent également être affectées, mais presque jamais sans atteinte associée de la valve mitrale. De même, la sténose aortique isolée est rare. Par conséquent, ni les lésions valvulaires droites ni la sténose aortique ne sont incluses dans les critères diagnostiques [110].

- **Caractéristiques morphologiques d'une valvulopathie rhumatismale :[110-111]**

Valve mitrale :

- Epaississement de la grande valve mitrale ≥ 3 mm (spécifique de l'âge).
- Epaississement d'un cordage .
- Restriction du mouvement valvulaire .
- Mouvement excessif de la valve en systole .

Valve aortique :

- Epaississement irrégulier ou focal .
- Défaut de coaptation.
- Mouvement restrictif de la valve.
- Prolapsus de la valve.

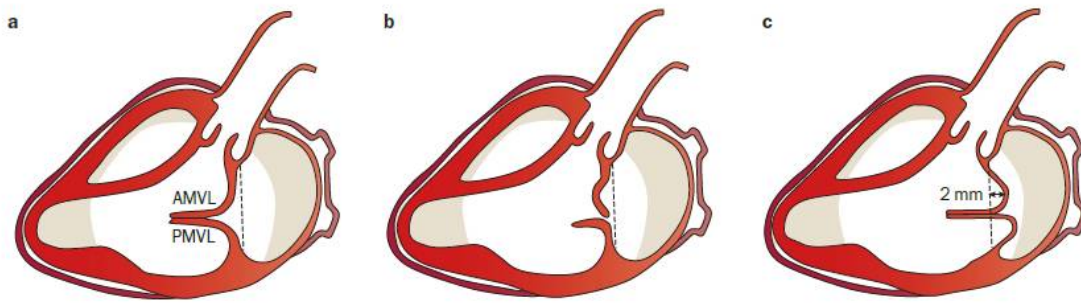


Figure 42: Images schématiques de la valve mitrale en systole :

a | valve mitrale normale. b | valvulopathie rhumatismale avec mouvement excessif, qui entraîne une fuite mitrale anormale. c | Prolapsus échocardiographique de la valve mitrale. Dans le prolapsus échocardiographique de la VM (c), la coaptation des feuillets reste souvent normale, car les bords libres des feuillets restent sous le plan de l'anneau de la VM. Abréviation: AMVL, feuillet antérieur de la valve mitrale ; MV, valve mitrale; PMVL, feuillet postérieur de la valve mitrale ; RHD, cardiopathie rhumatismale

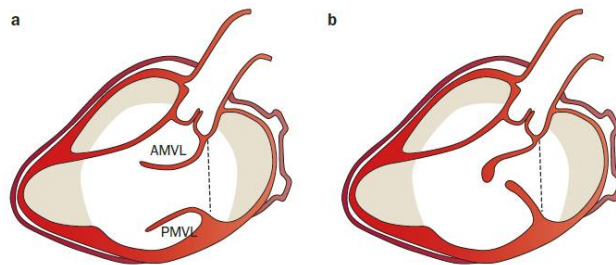


Figure 43: Images schématiques de la valve mitrale en diastole :

a | valve mitrale normale b | valve mitrale rhumatismale avec feuillets antérieurs et postérieurs épaissis et restreints.

Abréviations: AMVL, feuillet mitral antérieur; MV, valve mitrale; PMVL, feuillet mitral postérieur.[110]

Considérations importantes :

* L'épaisseur de la grande valve mitrale (GVM) doit être mesurée pendant la diastole à pleine excursion , en mesurant la partie la plus épaisse de la valve, et avec séparation maximale des cordes du tissu de la valve. L'épaisseur de la valve ne peut être évaluée que si les images ont été acquises avec des réglages de gain optimaux et avec une fréquence $\geq 2,0$ MHz. L'épaississement anormal de la GVM dépend de l'âge et se définit comme suit: ≥ 3 mm pour les personnes âgées de ≤ 20 ans; ≥ 4 mm pour les individus âgés de 21 à 40 ans; ≥ 5 mm pour les individus âgés de > 40 ans.

Le mouvement restreint de la valve mitrale antérieure ou postérieure est généralement le résultat d'un raccourcissement ou d'une fusion des cordages , d'une fusion commissurale ou d'un épaississement de la valve. Un mouvement excessif de la valve est le résultat de l'allongement des cordes et est défini comme le déplacement du bord du feuillet concerné vers l'oreillette gauche, entraînant une coaptation et une régurgitation anormales. En présence d'une valve mitrale flottante chez les jeunes (≤ 20 ans), cette seule caractéristique morphologique suffit pour répondre aux critères morphologiques de CR (c'est-à-dire là où les critères nécessitent «au moins deux caractéristiques morphologiques de CR dans la valve mitrale» une valve mitrale flottante chez une personne âgée de moins de 20 ans est suffisante).

- **Caractères d'une régurgitation pathologique :**

Fuite mitrale (tous les 4 critères doivent être présents à l'échocardiographie doppler):

1. Fuite vue sur 2 incidences.
2. Longueur du jet ≥ 2 cm sur au moins une incidence*.
3. Vitesse maximale ≥ 3 m/sec pour une enveloppe complète.
4. Flux holosystolique sur au moins une enveloppe.

Fuite aortique (tous les 4 critères doivent être présents à l'échocardiographie doppler) :

1. Fuite vue sur 2 incidences
2. Longueur du jet ≥ 1 cm sur au moins une incidence
3. Vitesse maximale protodiastolique ≥ 3 m/sec
4. Flux holodiastolique sur au moins une enveloppe

- **Critères diagnostiques d'une valvulopathie rhumatismale confirmée chez les sujets âgés de moins de 20 ans :**

Tableau XVI: Cardiopathie rhumatismale confirmée chez les sujets âgés de moins de 20 ans : (A ou B ou C ou D) [110]:

Critères	Description des critères
Critère A	Insuffisance mitrale pathologique avec au moins 2 anomalies morphologiques rhumatismales de la valve mitrale.
Critère B	Rétrécissement mitral avec un gradient transmitral ≥ 4 mm Hg (après avoir exclu une malformation congénitale de la valve mitrale).
Critère C	Insuffisance aortique pathologique, avec au moins 2 anomalies morphologiques rhumatismales de la valve aortique (après élimination de la bicuspidie aortique, dilatation de la racine de l'aorte et hypertension).
Critère D	La combinaison d'une forme borderline de l'insuffisance mitrale et de l'insuffisance aortique dans les régions à forte prévalence et en l'absence de cardiopathie congénitale.

- **Critères diagnostiques d'une valvulopathie rhumatismale confirmée chez les sujets âgés de plus de 20 ans :**

Tableau XVII: Cardiopathie rhumatismale confirmée chez les sujets âgés de plus de 20 ans (A ou B ou C ou D) :[110]

Critères	Description des critères
Critère A	Insuffisance mitrale pathologique, avec au moins 2 anomalies morphologiques rhumatismales de la valve mitrale.
Critère B	Rétrécissement mitral avec un gradient transmitral ≥ 4 mm Hg (après avoir exclu une calcification de l'anneau mitral chez les sujets > 50 ans).
Critère C	Insuffisance aortique pathologique, avec au moins 2 anomalies morphologiques rhumatismales de la valve aortique (valable pour les sujets < 35 ans) .
Critère D	Insuffisance aortique pathologique, avec au moins 2 anomalies morphologiques de la valve mitrale (en l'absence de diagnostic alternatif).

- **Critères diagnostiques d'une forme limite ou « borderline » de valvulopathie rhumatismale :**

La catégorie «CRC borderline» s'applique uniquement aux personnes âgées de moins de 20 ans; cette catégorie est moins susceptible d'avoir manifesté des caractéristiques échocardiographiques suffisantes pour répondre aux critères «CRC confirmée», car

celles ci peuvent prendre du temps pour se développer .La catégorie «CRC borderline» a été établie pour améliorer la sensibilité des critères échocardiographiques (au détriment de la spécificité) chez les personnes âgées de ≤ 20 ans, car cette tranche d'âge bénéficierait d'une détection précoce et d'une prévention secondaire de la CRC.

Tableau XVIII: Forme limite ou « borderline » de valvulopathie rhumatismale (A ou B ou C) [110] :

Critères	Description des critères
Critère A	Présence d'au moins 2 anomalies morphologiques évocatrices de valvulopathie rhumatismale mitrale,sans fuite mitrale pathologique ou rétrécissement mitral .
Critère B	Insuffisance mitrale pathologique.
Critère C	Insuffisance aortique pathologique.

- Critères d'un examen échographique normal (valvulopathie rhumatismale exclue) :

Tableau XIX: Critères d'une valvulopathie rhumatismale exclue [110]

Critères	Description des critères
Critère A	Fuite mitrale physiologique ne répondant pas à tous les 4 critères Doppler (IM physiologique).
Critère B	Fuite aortique physiologique ne répondant pas à tous les 4 critères Doppler (IA physiologique).
Critère C	Une anomalie morphologique isolée de la valve mitrale (exemple : épaissement valvulaire), sans sténose ou insuffisance pathologique associée.
Critère D	Une anomalie morphologique isolée de la valve aortique (exemple : épaissement valvulaire), sans sténose ou insuffisance pathologique associée.

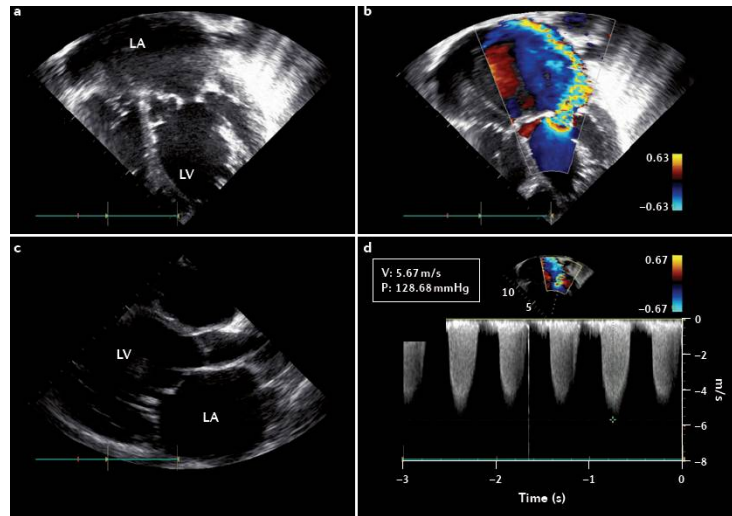


Figure 44: Échocardiographie Doppler d'un enfant présentant une insuffisance mitrale sévère [1].

a | Vue apicale à quatre chambres en Doppler noir et blanc. b | Vue apicale à quatre chambres en Doppler couleur. Le jet de couleur s'étend à l'arrière de l'oreillette gauche. c | Une vue parasternale à grand axe. La valve mitrale est épaissie avec un mouvement excessif de la pointe de la valve et un défaut de coaptation. L'oreillette gauche est sévèrement dilatée et le ventricule gauche est modérément dilaté. d | Doppler spectral pan systolique de l'insuffisance mitrale. LA, oreillette gauche; LV, ventricule gauche; P, pression; V, volume.[1]

Une fois qu'un diagnostic d'IM rhumatismale chronique est posé et sa gravité clarifiée, la dimension télésystolique du ventricule gauche (DTSVG), la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), la pression artérielle pulmonaire, la présence et le mécanisme de l'insuffisance tricuspide doivent être soigneusement évaluées et corrélées avec le degré de gravité de l'IM [109].

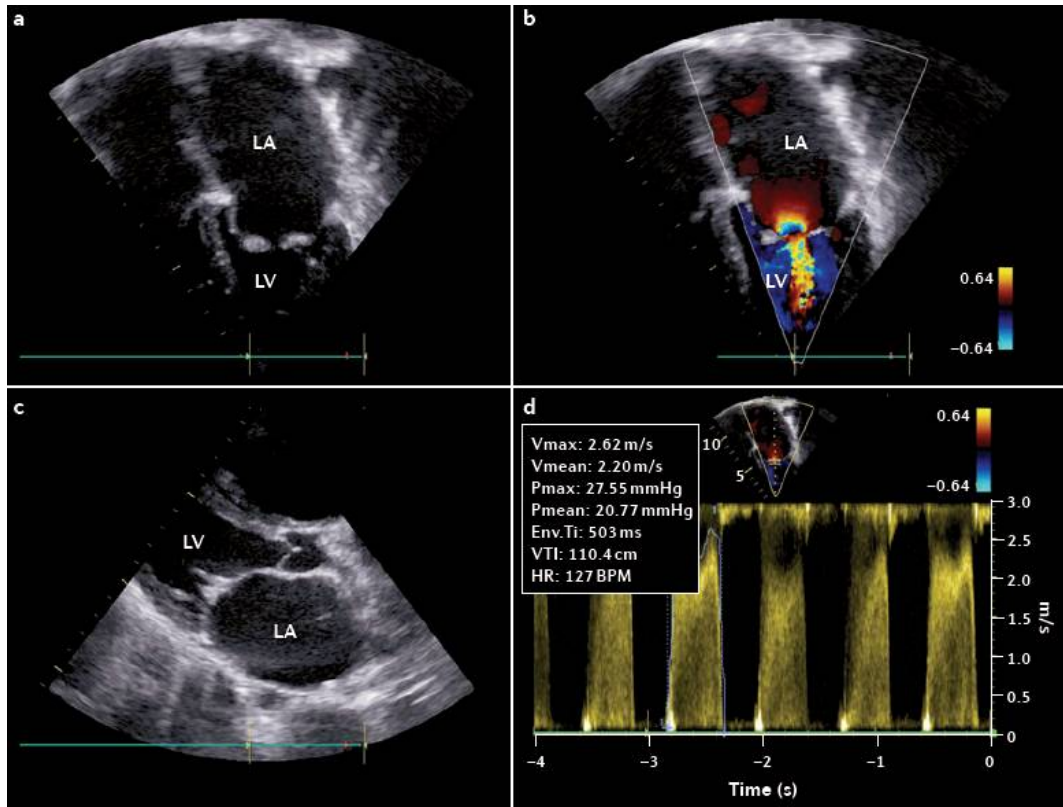


Figure 45:Échocardiographie Doppler d'un enfant présentant une sténose mitrale sévère[1].

a | Vue apicale à quatre chambres en Doppler noir et blanc. b | Vue apicale à quatre chambres en Doppler couleur. Le jet coloré révèle des turbulences dans la diastole. c | Une vue parasternale à grand axe. La valve mitrale est épaissie avec un mouvement limité et les cordes sont épaissies et fusionnées. L'oreillette gauche est sévèrement dilatée. d | Doppler spectral pan-diastolique avec gradient moyen de sténose mitrale sévère (moyenne 21 mmHg). Env. Ti, temps d'enveloppe; FC, fréquence cardiaque; LA, oreillette gauche; LV, ventricule gauche; Pmax, gradient de pression maximal; Pmean, gradient de pression moyen; Vmax, vitesse maximale; VTI, intégrale de temps de vitesse.[1]



Critères Diagnostiques

V-CRITÈRES DIAGNOSTIQUES :

Les critères de Jones ont longtemps servi de ligne directrice principale pour le diagnostic du RAA. La première version des critères a été développée en 1944 par T. Duckett Jones, puis modifiée à plusieurs intervalles irréguliers par l'AHA.

L'épidémiologie globale du RAA et nos connaissances sur la variabilité de sa présentation ont changé depuis. En 2015, l' AHA a entrepris une révision ambitieuse et réussie, qui prend en considération ces changements. Pour la première fois, les critères diagnostiques ont été stratifiés en fonction du risque de développer la maladie au sein d'une population et offrent deux voies de diagnostic distinctes qui donnent la priorité à la spécificité parmi les populations à faible risque du RAA, et à la sensibilité parmi celles à risque modéré / élevé. Autrement dit, l'adaptation de ces critères en fonction de l'incidence du RAA dans une population donnée aiderait à prévenir le surdiagnostic dans les populations à faible risque ,et le sous-diagnostic dans les populations à risque modéré à élevé [112,113,114].

la révision de 2015 définit une population à faible risque comme ayant une incidence du RAA $< 2/100\ 000$ chez les enfants d'âge scolaire (5 à 14ans) par an , ou une prévalence de la CRC dans tout groupe d'âge ≤ 1 pour 1000 par an ,les enfants des communautés qui présentent des chiffres supérieurs à ces niveaux auraient un risque modéré à élevé de souffrir de la maladie.

De plus, les nouvelles directives indiquent que les enfants qui ne sont pas clairement issus d'une population à faible risque doivent être considérés à risque modéré à élevé selon leur population de référence (modéré et élevé sont diagnostiqués et traités de la même manière)[7,100,112].

Les manifestations cardiaques et articulaires ne peuvent respectivement être comptées qu'une seule fois, c'est-à-dire soit en tant que critère majeur, soit en tant que critère mineur [115].

Depuis 1965, et jusqu'à la révision de 2015 , un premier épisode de RAA est diagnostiqué lorsqu'un patient présente :

- **Preuve** d'une infection streptococcique **récente** ,en plus de :
- **Deux critères majeurs**

ou

- **Un** critère majeur et **deux** critères mineurs.

Ce sont les critères majeurs et mineurs, ainsi que le diagnostic des récurrences, qui ont fait l'objet d'un débat permanent [112].

Les mises à jour de 2015 abordent dans ses critères diagnostiques en plus de la stratification du risque deux autres changements principaux: la détection échocardiographique de la cardite infraclinique comme critère majeur ainsi que l'implication de diverses manifestations articulaires dans les populations à faible risque. La révision fournit également des conseils sur le diagnostic du RAA récurrent [41,112].

Tableau XX: Critères de Jones révisés du RAA 2015: [114]

	Population à bas risque	Population à risque modéré/important
	incidence du RAA ≤ 2 pour 100 000 enfants prévalence des CR ≤ 1 pour 1000 à l'année	Tous les enfants n'étant pas clairement d'une population à risque bas
Critères Majeurs		
Cardite	clinique et/ou infraclinique	clinique et/ou infraclinique
Arthrite	Polyarthrite	Monoarthrite, polyarthrite et/ou polyarthralgie
	Chorée	Chorée
	Erythème marginé	Erythème marginé
	nodules sous-cutanés	Nodules sous-cutanés
Critères Mineurs		
Cardite	Intervalle PR prolongé	Intervalle PR prolongé
Arthralgie	Polyarthralgie	Monoarthralgie
Fièvre	$\geq 38,5^{\circ}$	$\geq 38^{\circ}$
Marqueurs de l'inflammation	Pic ESR ≥ 60 mm en 1 heure et/ou CRP $\geq 3,0$ mg/dL	Pic ESR ≥ 30 mm en 1 heure et/ou CRP $\geq 3,0$ mg/dL

* Cardite infra-clinique : absence de signes cliniques, mise en évidence à l'échocardiographie.

Chaque changement établi dans les critères de Jones révisés de 2015 est discuté ci-dessous, avec la justification des changements.

Ajout de la cardite infraclinique comme manifestation majeure :

La cardite rhumatismale a été classiquement définie comme un souffle à l'auscultation compatible avec une valvulopathie mitrale ou aortique . En 2000, malgré l'intérêt porté par l'AHA à l'importance de la détection de la cardite infraclinique par l'échocardiographie en tant qu'indicateur du RAA, les preuves étaient insuffisantes pour inclure la cardite infraclinique comme manifestation majeure ou mineure, car elle

pouvait réduire la spécificité des critères de Jones et entraîner un surdiagnostic du RAA ainsi qu'une surutilisation de la prophylaxie à long terme à la suite du diagnostic. Une méta-analyse de 2007 qui comprenait 23 études provenant des cinq continents a démontré que les patients atteints du RAA présentaient une prévalence de 16,8% de cardite infraclinique. Surtout, 44,7% de ces patients ont montré une aggravation de l'atteinte valvulaire au fil du temps. Ces résultats ont conduit à l'inclusion de l'échocardiographie pour l'évaluation des patients avec une RAA suspectée ou confirmée et à l'ajout de la cardite infraclinique comme manifestation majeure pour toutes les populations dans les lignes directrices de la Nouvelle-Zélande de 2008 et les populations à haut risque dans les lignes directrices australiennes de 2012. La révision de Jones de 2015 a opté pour des recommandations similaires: la cardite clinique ou infraclinique est considérée comme une manifestation majeure dans les populations à faible et à haut risque. Les critères recommandent que, tous les patients avec un RAA confirmé ou suspecté doivent subir une échocardiographie pour évaluer la cardite et ceci même si l'auscultation cardiaque est normale, et ceux dont la première évaluation échocardiographique est normale doivent faire l'objet d'une étude répétée pour surveiller l'évolution de la maladie cardiaque.

De plus l'échocardiographie améliore la spécificité du diagnostic de la cardite rhumatismale, et permet d'éliminer cette dernière si en présence d'un souffle cardiaque à l'auscultation, les aspects échocardiographiques retrouvés ne sont pas en faveur de la cardite rhumatismale [112].

Chez les patients chez qui la cardite est un critère majeur, la prolongation de l'intervalle PR ne peut pas être utilisé en tant que critère mineur [116].

Tableau XXI: Comparaison des recommandations anciennes et actuelles pour l'évaluation de la cardite dans le cas du RAA suspecté et confirmé [112] .

	Clinical carditis as a MAJOR manifestation	Perform echo in all confirmed cases of ARF	Perform echo in all suspected cases of ARF	Subclinical carditis as a MAJOR manifestation
Jones 1992 ⁷	Yes	No	No	No
WHO 2001 ¹⁴	Yes	No	No	No
New Zealand 2008 ¹³	Yes	Yes	Yes	Yes; all populations
India 2008 ¹⁵	Yes	Yes	No	No
Australia 2012 ¹¹	Yes	Yes	Yes	Yes; high-risk populations
Jones 2015 ¹⁷	Yes; unless disproven by echo	Yes	Yes	Yes; all populations

Manifestations articulaires :

L'inclusion de différentes formes d'atteinte articulaire dans les critères de Jones a fait l'objet de nombreux débats au fil des années. De plus, l'automédication des patients avec les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) masque le tableau clinique avant la présentation pour un diagnostic formel et complique ainsi l'évaluation du RAA. Il est de plus en plus clair que la polyarthrite migratrice classique (précédemment considérée comme la seule manifestation articulaire majeure) n'est pas la seule forme d'atteinte articulaire pouvant survenir chez les patients atteints du RAA. Dans les populations à haut risque, le fait de limiter les principaux critères d'atteinte articulaire à la polyarthrite migratrice entraîne des sous diagnostics[112].

Des études menées en Inde, en Australie et aux Fidji ont indiqué que la monoarthrite aseptique est importante en tant que manifestation clinique du RAA dans certaines populations à haut risque. Dans la population australienne indigène à haut risque, la monoarthrite aseptique est présente dans 16% à 18% des cas confirmés du RAA . Dans cette population, selon une étude 55% des cas qui auraient satisfait aux critères de Jones si la monoarthrite avait été considérée comme un critère majeur, ont développé par la suite soit un RAA soit une CRC [7].

Compte tenu de ces preuves, la révision des critères de Jones 2015 maintenant inclut la polyarthrite, la monoarthrite et la polyarthralgie comme critères majeurs et la monoarthralgie comme critère mineur dans les populations à risque modéré et à haut risque [112].

Ainsi , les enfants atteints de polyarthralgie sont plus susceptibles d'avoir un RAA s'ils proviennent d'une population à forte incidence du RAA que s'ils proviennent d'une population à faible incidence. Dans ce dernier cas, la polyarthralgie est presque toujours un symptôme d'une maladie autre que le RAA , ce qui a maintenu la polyarthralgie comme critère mineur pour les populations à faible risque, selon les critères historiques de Jones [7].

Chez les patients chez qui la monoarthrite aseptique ou la polyarthralgie est un critère majeur, l'exclusion des autres causes d'atteinte articulaire est primordiale. La VS accélérée ainsi que la fièvre peuvent accompagner la plupart des cas d'arthrite liées à des affections autres que le RAA. Par conséquent, les critères diagnostiques de Jones (1 majeur et 2 mineurs) sont facilement remplis et un diagnostic erroné peut être conclu dans les cas d'arthrite liés à d'autres causes.

Ceci dit , aucun changement n'a été apporté au diagnostic d'implication articulaire dans les populations à faible risque et, comme toujours, l'accent est mis sur la garantie que d'autres diagnostics différentiels ont d'abord été exclus[112,116].

De plus, les manifestations articulaires peuvent être envisagées soit dans les manifestations majeures soit mineures, mais pas dans les deux en même temps chez le même patient[7].

Critères mineurs:

La révision de 2015 a apporté des modifications supplémentaires à ses critères mineurs – en vue d’améliorer la sensibilité du diagnostic du RAA dans les populations à risque modéré à élevé. Premièrement, le seuil de la fièvre (qui a varié au fil des ans) a été abaissé à 38,0 °C, contre 39 ° C dans la révision de 1992, ce changement a entraîné une amélioration de la sensibilité, avec 75% des individus de la population aborigène australienne atteints de RAA répondant à ce critère, contre seulement 25% lorsqu'une valeur > 39 ° C a été utilisée. De plus, le seuil de la VS a été abaissé à > 30 mm / h dans les populations à risque modéré à élevé (par rapport à > 60 mm / h dans les populations à faible risque), conformément aux directives australiennes du RAA [7,112].

Récurrences du RAA :

Il est bien reconnu que les patients ayant des antécédents du RAA présentent un risque plus accru de récurrence de la maladie avec risque élevé de détérioration cardiaque et d'évolution vers la CRC . Cependant, des critères diagnostiques spécifiques pour une récurrence du RAA ont été absents des versions précédentes des critères de Jones. La révision de 1992 faisait simplement remarquer dans le texte qu'un diagnostic présomptif de récurrence pouvait être établi s'il y avait des preuves d'une infection streptococcique récente et, `` une seule manifestation majeure ou plusieurs manifestations mineures ". Récemment, la révision de 2015 fournit des orientations précises, exigeant que deux critères majeurs, un critère majeur et deux mineurs, ou trois critères mineurs doivent être remplis chez un patient avec antécédents fiables du RAA ou de CR en plus d'une documentation d'une infection streptococcique récente. Lorsque seules des manifestations mineures sont réunies, l'accent demeure sur l'exclusion d'autres diagnostics différentiels plus probables, car il est possible qu'un chevauchement diagnostique se produise[112,4].

En résumé, la révision de 2015 a rétabli les critères de Jones en tant que document d'orientation pivot pour le diagnostic du RAA dans tous les contextes[112].

RAA «possible» :

Dans certaines circonstances, une présentation clinique donnée peut ne pas répondre à ces critères de Jones mis à jour, mais le clinicien peut encore avoir de bonnes raisons de soupçonner que le RAA est le diagnostic. Cela peut se produire dans les populations à risque élevé où, par exemple, les tests de laboratoire ne sont pas disponibles, la documentation des caractéristiques cliniques n'est pas claire ou les antécédents ne sont pas considérés comme fiables. Dans de telles situations, les cliniciens doivent user de leur perspicacité clinique pour poser le diagnostic qu'ils considèrent le plus probable et prendre en charge le patient en conséquence.

En cas d'incertitude réelle, il est raisonnable d'envisager d'offrir 12 mois de prophylaxie secondaire suivis d'une réévaluation pour inclure une anamnèse soigneuse et un examen physique en plus d'une échographie répétée.

Chez un patient présentant des symptômes récurrents (touchant en particulier les articulations) qui a respecté les recommandations de prophylaxie mais qui n'a pas de preuve sérologique d'infection streptococcique du groupe A et qui n'a pas de preuve échocardiographique de valvulopathie, il est logique de conclure que les symptômes récurrents ne sont probablement pas liés au RAA et que l'arrêt de la prophylaxie secondaire peut être approprié[7].

Les diagrammes suivants résument la stratégie diagnostique du RAA selon l'AHA[7]:

Une cardite subclinique peut être envisagée. Alt : alternative ; ARF : RAA ; écho, échocardiographie ; GAS, SGA ; et nég, négatif[7].

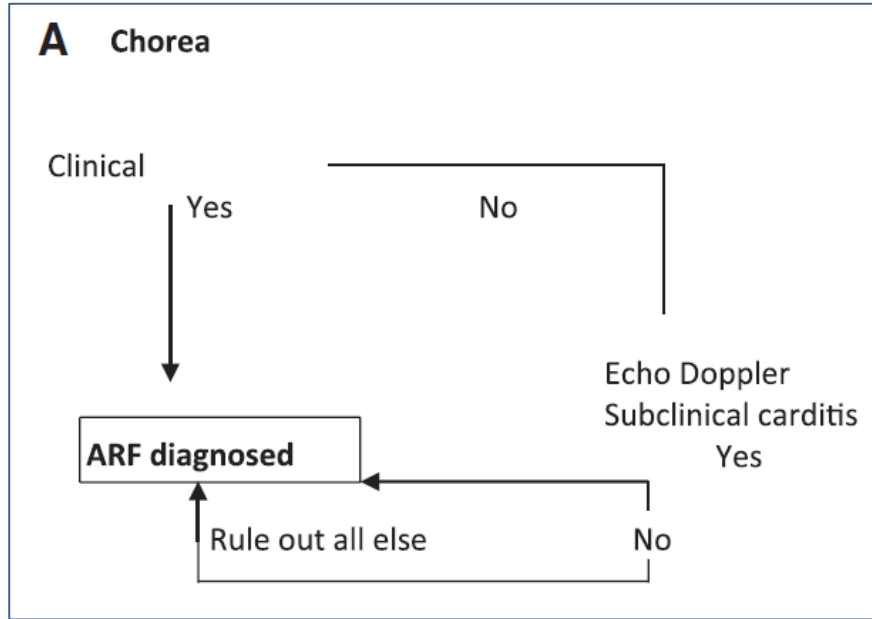


Figure 46: Stratégie diagnostique en cas de chorée

La chorée, après exclusion des autres diagnostics différentiels, est un critère unique suffisant pour définir un RAA [100-101].

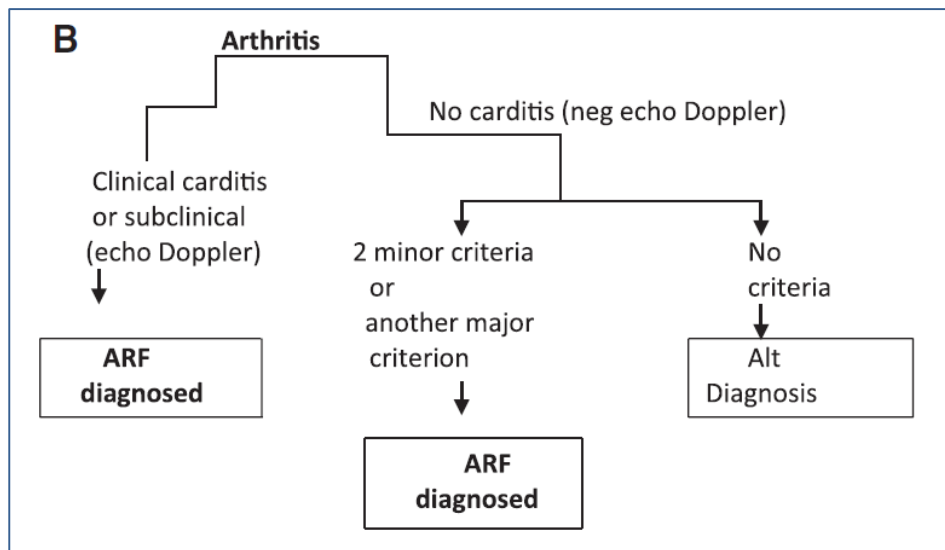


Figure 47: Stratégie diagnostique en cas d'arthrite

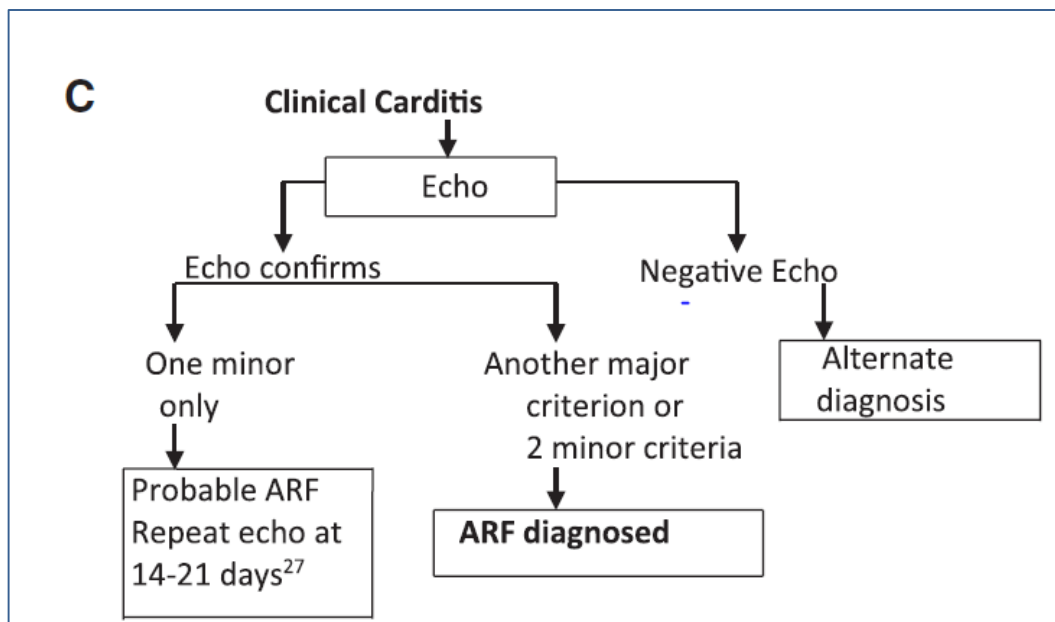


Figure 48: Stratégie diagnostique en cas de cardite

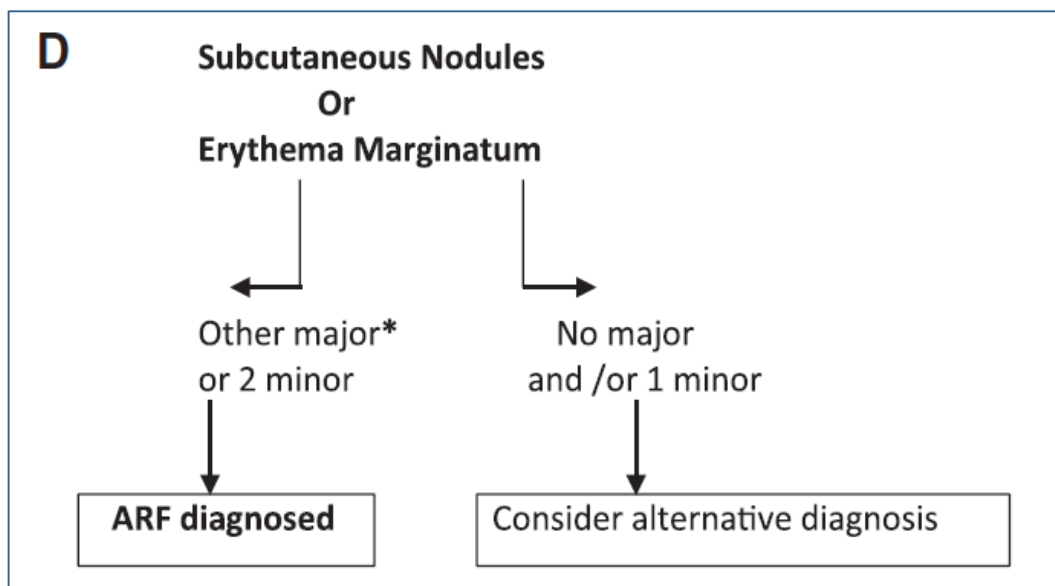


Figure 49: Stratégie diagnostique en cas de nodules sous cutanés ou érythème marginé

Les diagrammes B, C et D nécessitent une preuve d'infection streptococcique avant de retenir le diagnostic du RAA[7].

Diagnostic Différentiel
Du Raa

VI-DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DU RAA:

Les diagnostics différentiels du RAA sont nombreux et variables en fonction du mode de présentation .

Devant une arthrite aiguë chez l'enfant, il faut savoir évoquer les arthrites juvéniles idiopathiques, notamment la forme systémique ou maladie de Still, le lupus érythémateux systémique, et les leucémies aiguës, ce qui peut nécessiter la pratique d'un myélogramme en cas de doute . Devant une atteinte cardiaque inflammatoire aiguë, les principaux diagnostics différentiels sont les myocardites et les péricardites d'origine virale et l'endocardite infectieuse sur cardiopathie congénitale. Devant une chorée, les principaux diagnostics différentiels sont la chorée de Huntington, le neurolupus et les encéphalites infectieuses [23].

Tableau XXII:Principaux diagnostics différentiels du rhumatisme articulaire aigu selon le mode de présentation. [23]

	Mode de présentation	
	Cardite	Chorée
Polyarthrite fébrile		
Arthrites septiques et gonococciques	Souffle anorganique	Lupus érythémateux systémique
Maladies systémiques : connectivite, vascularite, sarcoïdose, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Crohn, etc.	Prolapsus de la valve mitrale	Intoxication médicamenteuse
Arthrites virales (mycoplasme, CMV, EBV, parvovirus B19)	Cardiopathies congénitales	Maladie de Wilson
Arthrites réactionnelles (postdysentériques)	Endocardite infectieuse	Encéphalite
Maladie de Lyme	Cardiomyopathie hypertrophique	Chorées familiales (dont Huntington)
Drépanocytose	Myocardite virale ou idiopathique	Tics
Endocardite infectieuse avec arthrites aseptiques	Péricardite virale ou idiopathique	Tumeurs intracrâniennes
Leucémie et lymphomes		Maladie de Lyme
		Endocrinopathies

1-En présence d'une arthrite :

1.1-Arthrite réactive post streptococcique (ARPS):

Tableau XXIII: Différences entre le RAA et l'ARPS :

	RPS ^b	RAA
Délai pharyngite-arthrite	< 14 jours	2-4 semaines
Type des arthrites	Arthrites non migratrices (additives)	Arthrites migratrices
Durée d'évolution spontanée des arthrites	> 1 mois (2 mois en moyenne)	< 1 mois
Efficacité symptomatique de l'aspirine et AINS	Faible	Importante
Risque de survenue d'une cardite	Absente ou rare	Fréquente

^a Par définition, le RPS ne répond pas aux critères de Jones pour le RAA.

[23]

L'ARPS est diagnostiquée chez les patients atteints de polyarthrite qui présentent des preuves récentes d'infection streptococcique mais aucun autre critère majeur de Jones du RAA . Elle est considérée par la plupart des auteurs comme une entité à part entière [4] . Contrairement au RAA ,l'ARPS se développe dans un délai de 10 jours suivant l'infection streptococcique; cette arthrite est non migratrice, répond mal à l'aspirine, et dure généralement longtemps (plus de 2 mois). Le risque de cardite après ARPS chez les enfants est ~8%, mais reste incertain chez les adultes.Dans ce sens, l'AHA recommande 1 an de prophylaxie secondaire avec surveillance clinique de la cardite , et son arrêt en l'absence de cardite. Si une maladie valvulaire est détectée, le patient doit être classé comme ayant eu un RAA et doit continuer à recevoir une prophylaxie secondaire. Cependant, l'efficacité de cette stratégie n'est pas bien établie et reste controversée [4,117,118].

1.2-Arthrite juvénile idiopathique :

C'est un terme qui regroupe un ensemble hétérogène de rhumatismes inflammatoires de cause inconnue touchant l'enfant de moins de 16 ans et qui persistent plus de 6 semaines. Chaque groupe a un aspect clinique distinct.

Il s'agit essentiellement de la maladie de Still. L'AJI doit être suspectée chez l'enfant présentant des symptômes de polyarthrite, des signes d'iridocyclite, une adénopathie généralisée, une splénomégalie, une péricardite mais pas d'endocardite ou une pleurésie, une éruption inexpliquée ou une fièvre prolongée, particulièrement si elle est quotidienne. Le diagnostic de l'AJI est principalement clinique. Il est posé lorsqu'une arthrite chronique non infectieuse d'une durée > 6 semaines n'a pas d'autre cause reconnue.

En cas de suspicion d'AJI, un dosage du facteur rhumatoïde, des Ac anti-CCP (anticorps anti-peptide citrulliné anticyclique), des Ac antinucléaires et du HLA-B27 sont nécessaires, car ces tests sont utiles pour établir le bon diagnostic [119,120].

1.3-Ostéomyélite aigue :

Urgence diagnostique et thérapeutique. L'OMA atteint des enfants sains de tout âge, et évolue depuis moins de 15 jours. *Staphylococcus aureus*, qui infecte par voie hématogène l'os, est retrouvé dans 50 % des cas. Le diagnostic repose sur des arguments de suspicion clinique : chez un enfant, une douleur osseuse localisée métaphysaire « loin du coude, près du genou » associée à une fièvre est une OMA jusqu'à preuve du contraire. Le diagnostic sera ensuite confirmé par la présence de 2 critères parmi les suivants (critères de Peltola) : 1) pus à la ponction osseuse ; 2) culture bactérienne positive osseuse ou d'hémoculture ; 3) signes et symptômes d'ostéomyélite ; 4) modifications radiologiques typiques d'OMA[121].

1.4-Arthrite septique :

Touchant habituellement une seule articulation, l'arthrite septique est une infection articulaire d'évolution rapide. Elle est généralement d'origine bactérienne, et se développe dans les tissus synoviaux ou périarticulaires. Les symptômes sont une douleur d'installation rapide, une difficulté à la mobilisation passive et active ainsi qu'un épanchement intra articulaire. Le diagnostic nécessite une analyse du liquide synovial avec mise en culture[122].

1.5-Hémoglobinopathies : drépanocytose :

Elle donne souvent des douleurs osseuses évoluant dans un contexte apyrétique, sauf en cas d'infection associée. Le diagnostic repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine qui confirme la présence de l'hémoglobine S [3].

1.6-Lupus érythémateux disséminé :

Maladie systémique auto immune rare chez l'enfant. Elle est caractérisée par une atteinte cutanée, neuropsychiatrique, pulmonaire, cardiaque, hématologique, rénale, des thromboses et syndrome des anticorps antiphospholipides. Les anticorps anti-ADN natif et anti nucléaires sont retrouvés [123].

1.7-Leucémies aiguës et affections malignes de l'enfant :

Le neuroblastome provoque de la fièvre et des douleurs osseuses. Le souffle anorganique de l'anémie qui pourrait l'accompagner peut faire penser à tort au diagnostic de cardite rhumatismale [3].

2-En présence d'une cardite :

2.1-Devant l'endocardite :

Les autres atteintes non rhumatismales de la valve mitrale à prendre en compte comprennent l'IM physiologique, le prolapsus de la valve mitrale, et la cardiopathie congénitale.

L'échocardiographie doppler peut aider à distinguer l'IM physiologique de l'IM pathologique. Les signaux qui ne sont pas holosystoliques avec une vitesse maximale $< 3,0$ m/s sont plus susceptibles d'être physiologiques [7].

Dans le prolapsus valvulaire mitral ou syndrome de Barlow, un souffle mésosystolique est classiquement détecté à l'auscultation. L'échocardiographie permet de confirmer le diagnostic, et montre des valvules mitrales épaissies (≥ 5 mm), redondantes avec fuite mitrale, tandis que dans la cardiopathie rhumatismale, le prolapsus valvulaire n'intéresse que la valve mitrale antérieure, la postérieure étant généralement immobile [7,124,125].

Les anomalies congénitales isolées de la valve mitrale sont relativement rares. Ceux-ci incluent la fente de la valve mitrale, le double orifice de la valve mitrale, les variantes de la valve mitrale en parachute et les fibroélastomes.

Les diagnostics congénitaux à considérer devant l'insuffisance aortique comprennent la bicuspidie aortique, la communication interventriculaire [7,124].

L'endocardite infectieuse peut être confondue avec la cardite rhumatismale s'il n'y a pas de végétation évidente et des dommages valvulaires sont déjà survenus, son diagnostic repose sur la réalisation d'hémocultures et d'une échocardiographie qui peut montrer des lésions spécifiques : végétations, abcès intracardique, perforation valvulaire, fistule [7,126].

2.2-Devant la myocardite :

Les autres myocardites virales et bactériennes entre autres , ainsi que la cardiomyopathie font également partie du diagnostic différentiel. Mais la myocardite est rarement isolée dans le RAA [7].

2.3-Devant la péricardite :

Les péricardites bénignes et tuberculeuses peuvent par leur tableau clinique et état inflammatoire prêter à confusion [3].

3-Devant la chorée :

La chorée peut avoir des diagnostics différentiels variables, y compris la maladie de Wilson, l'ingestion de toxines ou de médicaments, l'hyperthyroïdie , une pathologie intracrânienne telle qu'une tumeur ou une infection, ou des troubles auto-immuns. Un autre différentiel de la chorée secondaire à une infection à SGA est le trouble neurologique auto-immun pédiatrique associé aux streptocoques (PANDAS). Ce diagnostic est unique car il est immunologiquement similaire à la chorée de Sydenham observée avec le RAA par la production d'anticorps antineuronaux, mais diffère légèrement dans la présentation avec des mouvements généralement des doigts et des orteils. Cela contraste avec les mouvements involontaires choréiques plus évidents de la chorée de Sydenham [7].

***Evolution
et complications***

VII-EVOLUTION ET COMPLICATIONS :

L'évolution des différents symptômes est souvent favorable à court terme, avec disparition des signes inflammatoires articulaires au bout de 2 à 4 semaines, même chose pour la fièvre, la péricardite et la myocardite régressent sans séquelles sous AINS . Le bilan biologique inflammatoire est un moyen de surveillance très important dont la normalisation signe la régression de la poussée ; par contre, la persistance d'une élévation de la CRP et /ou la VS pourrait traduire la présence d'une cardite encore active. La gravité de la maladie est liée à l'atteinte de l'endocarde qui survient souvent après plusieurs poussées et qui laisserait des séquelles valvulaires responsables d'une insuffisance mitrale et/ou aortique, dont l'évolution se fait vers l'insuffisance cardiaque en absence de remplacement valvulaire[20].

1-Évolution sans traitement :

Elle ne doit être constatée que dans les formes méconnues.

- **Évolution de la crise :**

Les atteintes articulaires durent en moyenne 3 mois et disparaissent généralement sans séquelles. Par contre les atteintes endocardiques et myocardiques peuvent être évolutives et irréversibles (CRC).

- **Évolution ultérieure :**

Les récurrences sont fréquentes et sont responsables de dégâts cardiaques importants après plusieurs crises de RAA . 2 à 8 ans plus tard, la CRC s'installe.

2-Évolution sous traitement :

- **Évolution habituelle :**

Les signes généraux comme la fièvre sont rapidement résolutifs. La polyarthrite guérit en quelques jours. Un souffle cardiaque diastolique est classiquement définitif, mais sa

disparition a pu être notée dans 15 à 20 % des cas. Un souffle systolique peut disparaître également, surtout s'il est léger et si un traitement a été instauré précocement. La péricardite guérit rapidement sans laisser de séquelles. La myocardite est plus lente à régresser.

Les signes biologiques d'inflammation se normalisent en 1 à 3 semaines, la VS se normalise au bout de 8 à 10 jours dans les formes sans cardite.

- **Rebond :**

Il peut être noté à l'arrêt ou lors de la phase dégressive de la corticothérapie. Il se caractérise soit par l'accélération de la VS et la réascension de la CRP, soit par la réapparition de la fièvre, parfois des arthralgies ou même des arthrites accompagnées d'une réélévation du syndrome inflammatoire biologique.

- **Récidives :**

Lorsque le malade est jeune et que l'épisode initial est récent, le risque de récurrence est plus important, d'autant plus s'il existe des atteintes valvulaires.

3-Complications :

La cardiopathie rhumatismale est associée à une morbidité et une mortalité élevées. Avant l'introduction de la prophylaxie secondaire à la pénicilline, la mortalité à 20 ans due au RAA et aux CRC aux États-Unis atteignait 30 à 80% . Des résultats similaires sont actuellement observés dans quelques pays à faible revenu et à revenu intermédiaire, avec une mortalité annuelle de 3 à 12,5%. En ce qui concerne la morbidité relative aux cardiopathies rhumatismales, l'étude REMEDY(Global Rheumatic Heart Disease Registry) a rapporté que 33% des patients avaient une insuffisance cardiaque, 22% avaient une fibrillation auriculaire, 7% avaient déjà eu un accident vasculaire cérébral et 4% avaient une endocardite infectieuse. La morbidité maternelle dans le contexte d'une cardiopathie rhumatismale sévère a été rapportée à 3,3% en Afrique du Sud et à 33% au Sénégal [42].

3.1-Fibrillation atriale (FA):

La FA est une tachyarythmie auriculaire fréquente chez les patients atteints de CRC. Elle majore le risque d'IC ,mais aussi d'embolie systémique ou d'accident vasculaire cérébral (AVC), qui pourraient survenir même après que la valvulopathie rhumatismale ait été traitée avec l'utilisation des techniques chirurgicales ou percutanées. Le remodelage auriculaire et l'importance de la fibrose à ce niveau sont des facteurs importants associés à la FA. Dans une étude incluant des patients présentant une sténose mitrale rhumatismale, 33% avaient une FA,et des facteurs indépendants ont été corrélés à sa survenue : l'âge avancé , la pression élevée dans l'oreillette droite et gauche. De plus,même une FA infraclinique transitoire pourrait prédisposer les patients à des événements emboliques. La FA infraclinique est définie par la présence sur la surveillance Holter cardiaque d'une FA de n'importe quelle durée en l'absence de FA clinique diagnostiquée comme un pouls irrégulier ou par ECG avec un intervalle RR variable ,et avec une onde P absente [42,127,128].

Une analyse variée a montré qu'une faible fraction d'éjection ventriculaire gauche(FEVG) , un âge avancé, une majoration du diamètre et du volume de l'oreillette gauche et une FA préopératoire réduiraient la survie globale du patient. Dans une autre étude effectuée en Inde, des résultats similaires ont été observés incluant ainsi de manière indépendante ces facteurs en plus de la sévérité de la sténose mitrale(modérée à sévère) ainsi que l'insuffisance tricuspide dans l'augmentation de la prévalence de la FA, tandis que les patients atteints d'IM ,de valvulopathie aortique , ou d'HTAP n'ont pas d'association indépendante significative avec la FA [42,127].

3.2-Accident vasculaire cérébral (AVC):

L'AVC peut être attribué à l'anomalie valvulaire spécifique elle-même, à la FA, ou aux deux. L'incidence annuelle des AVC est de 1 à 6%, avec plus de 90% des événements survenant chez les patients atteints de FA. Toutefois, des facteurs autres que la FA, y compris une hypercoagulabilité régionale (auriculaire gauche), une augmentation des facteurs prothrombotiques et une activité fibrinolytique réduite pourraient contribuer à l'AVC [42].

On estime annuellement qu'au moins 3 à 7,5 % des nouveaux AVC dans le monde sont directement causés par la CRC, ce qui représente entre 144 000 et 360 000 AVC et entre 108 000 et 269 000 décès par an. Les AVCI liés à la cardiopathie rhumatismale sont le plus souvent observés dans la sténose mitrale.

Certains facteurs de risque sont associés de manière significative avec la survenue de l'AVC : la présence d'une atteinte multivalvulaire ou d'une sténose mitrale, irrégularité du pouls, présence de FA à l'ECG, détection de FA infraclinique par Holter 24 heures, HTAP [128].

3.3-Insuffisance cardiaque :

Un dysfonctionnement valvulaire rhumatismal avancé conduit à une insuffisance cardiaque congestive. Celle-ci double le risque de décès indépendamment des autres variables pronostiques. Une étude australienne a observé que 5 ans après le diagnostic de la CRC, 27% des patients ont développé une insuffisance cardiaque. Bien que les médicaments pour l'insuffisance cardiaque puissent améliorer les symptômes, aucune preuve ne montre qu'ils modifient l'histoire naturelle de la cardiopathie rhumatismale. Par conséquent, les personnes atteintes d'une CRC sévère nécessitent une chirurgie cardiaque et une intervention percutanée pour optimiser leur survie à long terme [42,73].

3.4-Endocardite infectieuse(EI):

La CRC représente 15 % (Chine) à 55 % (Pakistan) des cas d'EI en général et 12 % des cas pendant la grossesse . Les agents pathogènes les plus courants sont les staphylocoques, les streptocoques, les entérocoques, Brucella, et Candida albicans. La positivité des cultures varie de 30 à 65 %. L'infection par Staphylococcus aureus, la septicémie, l'insuffisance cardiaque ou rénale et l'absence de traitement chirurgical pendant l'infection ont été associées à une mortalité accrue. Dans les milieux à ressources limitées, l'EI est souvent diagnostiquée pour la première fois à l'autopsie . Ces données montrent la nécessité d'un diagnostic approprié, l'accès aux antibiotiques, et l'accès aux interventions ou à la chirurgie pour améliorer le pronostic[73].

L'association de CRC avec cette complication peut être due à la pathologie valvulaire rhumatismale elle-même ou à des facteurs favorisants (tels qu'une mauvaise hygiène dentaire, un faible niveau d'éducation et d'autres déterminants du système de santé) fréquents chez les patients atteints de cette maladie[42].

3.5-Cardiopathie rhumatismale et grossesse :

Les cardiopathies valvulaires représentent environ un quart des maladies cardiaques compliquant la grossesse et sont une source notable de mortalité maternelle notamment chez les femmes ayant accès à des soins de maternité dans le contexte africain.

Les altérations physiologiques de la grossesse peuvent déclencher les symptômes de maladies cardiaques chez des femmes qui étaient auparavant asymptomatiques [129].

La prise en charge de ces patientes repose donc sur une bonne connaissance des modifications physiologiques induites par la grossesse, ainsi que sur une approche multidisciplinaire la plus précoce possible associant le cardiologue, l'anesthésiste, le réanimateur et le gynécologue—obstétricien [130].

Le RM rhumatismal est mal toléré pendant la grossesse, et c'est la principale cause cardiaque de mortalité maternelle dans les pays en voie de développement [129].

L'augmentation du débit cardiaque d'environ 50 % au cours de la grossesse est source de décompensation du RM jusque-là asymptomatique. Celle-ci est aggravée d'avantage par la perte de la systole auriculaire en cas de passage en FA, qui est majorée par l'état d'hypercoagulabilité de la grossesse [129,130,131].

L'augmentation du volume sanguin avec la tachycardie d'une part et l'obstacle au remplissage ventriculaire d'autre part engendrent une HTAP post-capillaire. Le stress hémodynamique lié à d'autres facteurs comme l'anémie, l'ACFA, ou l'accident thromboembolique peut accélérer la survenue d'un OAP. Dans les pays en voie de développement, le RM rhumatismal aggrave le stade fonctionnel de la NYHA durant la grossesse, et il est responsable de 10 % de mortalité pouvant atteindre 50 % chez les patientes aux stades III et IV de la NYHA. Quant à la mortalité fœtale, elle atteint 30 % lorsque la mère arrive aux stades III et IV de la NYHA. De plus, la grossesse sur une sténose mitrale critique (surface mitrale anatomique) $SMA \leq 1,5 \text{ cm}^2$ constitue un groupe à haut risque de complications maternelles gravidocardiaques et fœtales responsables d'une détérioration rapide de la grossesse et de l'accouchement.

Les complications fœtales comportent ainsi :

- Le retard de croissance intra-utérine
- L'hypotrophie,
- La détresse respiratoire
- La prématurité.

Ceci dit, un suivi rigoureux et rapproché doit être exercé pendant la grossesse avec une surveillance du fœtus, la correction de valvulopathie doit être effectuée [131].

La grossesse de ces patientes doit idéalement être planifiée avant la conception , afin d'optimiser le statut fonctionnel. La prise en charge des décompensations cardiaques aiguës doit être multidisciplinaire pour permettre le meilleur compromis entre l'état maternel et le pronostic fœtal.

Le rétrécissement aortique pendant la grossesse est rare. Les caractéristiques qui orientent vers une issue favorable pendant la grossesse comprennent l'absence de symptômes, un ECG normal, une élévation normale de la pression artérielle à l'effort, une surface valvulaire aortique $\geq 1 \text{ cm}^2$ et une fonction ventriculaire gauche normale .

Quant à l'insuffisance mitrale et aortique,elles s'accompagnent rarement de morbidité, surtout si la fonction cardiaque sous-jacente est normale. On observe parfois une détérioration des insuffisances ou de la fonction ventriculaire gauche, nécessitant ainsi un traitement médical [129,130].

La classification de la WHO modifiée identifie les personnes présentant une sténose mitrale sévère, une sténose aortique sévère et une HTAP sévère comme présentant le risque le plus élevé possible. Chez ces femmes, les taux de morbi-mortalité périnatale et d'interruption de grossesse sont élevés[37].



VIII-TRAITEMENT :

1-Traitement médical du RAA :

Les patients avec une forte suspicion de RAA sont généralement hospitalisés pour une évaluation diagnostique plus approfondie et un traitement adéquat. Les objectifs de la prise en charge comprennent la confirmation du diagnostic (qui a des implications à long terme), l'éradication des infections à SGA , la prise en charge de la cardite et le traitement symptomatique de l'arthrite et de la chorée, ainsi que l'éducation thérapeutique pour la prophylaxie contre un futur épisode de RAA afin d'éviter la progression vers une CRC[7,41].

1.1-Repos au lit :

À l'époque pré pénicilline, l'alitement prolongé chez les personnes souffrant d'une cardite rhumatismale a été associé à un raccourcissement de la durée de la cardite et à la baisse des épisodes de rechutes. Actuellement, le repos au lit est recommandé chez les patients souffrant d'une cardite aiguë sévère , en particulier pendant les 4 premières semaines, ou jusqu'à normalisation du bilan inflammatoire. Les personnes souffrant d'une cardite légère ou sans symptomatologie cardiaque devraient rester au lit seulement le temps nécessaire pour gérer l'arthrite et les autres symptômes [1].

1.2-Antibiothérapie :

Au moment du diagnostic , tous les patients atteints de RAA doivent recevoir un traitement antibiotique de façon similaire à la prise en charge d'une pharyngite streptococcique , et ceci indépendamment de la présence d'une pharyngite car elle peut être absente au moment du diagnostic du RAA. Cette stratégie permet d'éradiquer une éventuelle colonisation par le SGA encore présente au niveau du nasopharynx [4].

L'éradication est obtenue soit avec une seule dose intramusculaire la benzathine benzylpénicilline administrée à l'hôpital , soit par une cure de 10 jours de phénoxy méthylpénicilline orale (pénicilline V). La résistance des souches de SGA à la pénicilline n'a pas été signalée auparavant, et sa tolérance est bien reconnue. L'amoxicilline orale peut également être prescrite. Selon des études plus anciennes, un traitement à base d'amoxicilline d'une durée de 6 jours est probablement tout aussi efficace qu'un traitement à la pénicilline sur 10 jours [2,4,41].

Les céphalosporines orales de deuxième et troisième génération et l'azithromycine à forte dose entraînent des taux de guérison plus élevés et plus rapides que la pénicilline orale. Mais d'un côté le coût des céphalosporines est élevé ,d'un autre côté la résistance aux macrolides est fréquente et des échecs thérapeutiques ont été déjà rapportés[3].

Tableau XXIV: Antibiothérapie injectable en cas de RAA[3].

Médicament	Dose	Voie	Durée
Péni G (Benzathine - pénicilline)	- 600.000 unités si poids $\leq$ 27 kg - 1,2 M unités si poids > 27 kg	IM	Une fois

Tableau XXV : Traitement des amygdalopharyngites à streptocoque du groupe A[4].

Médicament (oral)	Dosage			Durée
Pénicilline V	Enfants <27 kg	500 000 E	2×/jour	10 jours
	Enfants ≥27kg	1 million U	2×/jour	
	Adultes	1 million U	3×/jour	
Amoxicilline	Enfants, adultes	50 mg/kg (max 1000 mg) ou	1×/jour	10 jours
	Enfants	25 mg/kg	2×/jour	
	Adultes	500 mg	3×/jour	
Alternative en cas d'allergie à la pénicilline				
Céfuroxime ^a	Enfants	10 mg/kg	2×/jour	5 jours
	Adultes	500 mg	2×/jour	
Clindamycine	Enfants	7 mg/kg	3×/jour	10 jours
	Adultes	300 mg	3×/jour	
Clarithromycine ^b	Enfants	7,5 mg/kg	2×/jour	10 jours
	Adultes	250 mg	2×/jour	
Azithromycine ^b	Enfants	10–20 mg/kg	1×/jour	3–5 jours
	Adultes	500 mg	1×/jour	

^a A éviter chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité immédiate (allergie de type I) à la pénicilline

^b Des résistances des streptocoques du groupe A à ces substances sont connues

En pratique, une dose unique de Benzathine pénicilline G est souvent utilisée, car elle élimine la possibilité de mauvaise observance thérapeutique associé aux agents oraux et sert d'introduction à la prophylaxie secondaire. Chez les patients présentant une hypersensibilité mineure à la pénicilline, les céphalosporines pourraient être une meilleure option. Les céphalosporines de première génération en traitement de 10 jours n'apportent pas d'avantages

particuliers. Les céphalosporines de deuxième ou troisième génération ont prouvé une efficacité clinique et bactériologique en 4 à 5 jours avec un taux de succès identique à la pénicilline donnée pendant 10 jours, mais leur coût élevé diminue leur utilisation. Les patients ayant des antécédents d'œdème, d'hypotension ou d'anaphylaxie après l'administration de pénicilline doivent recevoir des antibiotiques à base de macrolides. Les produits suivants peuvent être utilisés aux doses suivantes : érythromycine, clarithromycine et azithromycine. [3,20,41].

- **Érythromycine:** adultes et enfants avec un poids > 40 kg - 0,2 à 0,4 g toutes les 6 à 8 heures, les enfants de poids corporel <40 kg - 30 à 50 mg / kg / jour en 3 à 4 doses, pendant 10 jours.
- **Clarithromycine:** adultes et enfants d'un poids corporel > 40 kg - 250-500 mg toutes les 12 heures, enfants d'un poids corporel <40 kg - 15 mg / kg / jour en 2 prises, pendant 10 jours.
- **Azithromycine:** adultes et enfants d'un poids corporel > 40 kg - 500 mg le premier jour, puis 250 mg pendant trois jours consécutifs, enfants d'un poids corporel <40 kg - une dose quotidienne unique de 12 mg / kg / jour pendant 5 jours ou 20 mg / kg / jour pendant 3 jours [132].

Les études de contrôle n'ont pas réussi à prouver que le traitement du RAA par la pénicilline affecte le résultat des lésions valvulaires rhumatismales 1 an plus tard. Toutefois, une évolution à long terme positive est fréquente[1,4].

1.3- Traitement anti inflammatoire :

En raison de la nature inflammatoire du RAA , des agents anti-inflammatoires tels que les corticostéroïdes et l'aspirine sont utilisés pour son traitement. Le traitement anti inflammatoire est cependant controversé [3].

1. 3.1- Aspirine et salicylés :

Le traitement classique du RAA est constitué d'acide acétylsalicylique (AAS) qui favorise une résolution rapide de la fièvre, des arthralgies et de l'arthrite. Toutefois, des études randomisées récentes relatives à l'aspirine ainsi qu'aux alternatives telles que les AINS ou les corticostéroïdes font défaut [4].

L'utilisation précoce des AINS peut masquer la fièvre, la symptomatologie inflammatoire et l'évolution de l'arthrite migratrice typique du RAA, c'est pour cela que l'utilisation du paracétamol seul est préconisée avant la confirmation du diagnostic du RAA. Ceci est particulièrement important dans les zones où l'échocardiographie n'est pas disponible.

L'aspirine est le pilier du traitement depuis des décennies, bien que des preuves publiées soutiennent également l'efficacité du naproxène (15 à 20 mg / kg / j jour en deux prises) comme alternative pour le contrôle de l'arthrite du RAA en plus de sa meilleure tolérance hépatique par rapport à celle observée avec l'aspirine ; qui peut quant à elle se compliquer par le syndrome de Reye avec une éventuelle défaillance multiviscérale .D'autres AINS, tels que l'ibuprofène, ont un effet comparable aux salicylés avec beaucoup moins d'effets secondaires, il n'existe cependant pas de preuves objectives à ce sujet [1,4,41]

L'aspirine et les AINS contrôlent rapidement les symptômes articulaires de sorte qu'ils doivent être arrêtés le plus tôt possible , tout en sachant qu'il est parfois nécessaire de prolonger un peu plus le traitement pour éviter les symptômes articulaires de `` rebond " au sevrage[1].

Le pronostic de l'épisode aigu du RAA dépend de la sévérité de l'atteinte cardiaque .

En absence d'atteinte cardiaque ou en cas de cardite légère à modérée , il est recommandé d'utiliser l'AAS à la dose de 80- 100 mg/kg/j chez les enfants, et de 3 à 4 g/j chez l'adulte en trois à quatre prises, l'objectif sera une salicylémie = 20 mg/dl avec amélioration des symptômes et normalisation du bilan inflammatoire (VS), l'AAS est en moyenne arrêté au bout de 4 à 8 semaines , en fonction de la présence ou non de cardite,de la réponse clinique, de la salicylémie et de la tolérance du traitement [4,33,20].

1.3.2-Corticostéroïdes :

Chez les patients présentant une cardite sévère en particulier une pancardite ou une insuffisance cardiaque, le traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque est mis en œuvre. De plus, les corticostéroïdes sont recommandés dans ce cas, et préférés par rapport au salicylés car ils produisent un effet anti inflammatoire plus rapide [133].

Cependant ,Il n'y a aucune preuve objective qui confirme que l'utilisation de corticostéroïdes modifie la gravité de la cardiopathie valvulaire chronique 1 an après le diagnostic du RAA . Des études antérieures sur le rôle de la corticothérapie dans le traitement du RAA ont été principalement réalisées avant l'avènement de l'échocardiographie.Les résultats valvulaires, qui étaient principalement fondés sur la présence d'un souffle systolique apical, à 12 mois de suivi, n'étaient pas significativement améliorés et l'inflammation avait tendance à rebondir une fois le traitement par corticostéroïdes arrêté. Malgré cela, les corticostéroïdes sont fréquemment utilisés pour traiter la cardite sévère dans le monde.

D'autres études affirment que l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints de cardite rhumatismale active survient à la suite d'une lésion valvulaire hémodynamiquement sévère qui ne peut être corrigée que chirurgicalement et non en administrant des corticoïdes [1].

Le prednisone est le corticoïde le plus souvent utilisé , soit d'emblée en cas de cardite sévère, soit en 2ème intention en cas d'échec à l'aspirine.La dose d'attaque de prednisone

est de 1-2 mg/kg/j sans dépasser 80 mg/j , en trois prises au milieu des repas. Ce traitement d'attaque est maintenu jusqu'à normalisation de la VS soit 8 à 10 jours. Une fois obtenue cette normalisation, on passe au traitement d'entretien avec dégression progressive par paliers tous les 5 jours pour obtenir une durée totale du traitement de 6 semaines en l'absence d'atteinte cardiaque, 8 à 12 semaines en cas de cardite. Certains

auteurs considèrent qu'un chevauchement par les salicylés pendant 1 mois permet d'éviter un rebond à l'arrêt du traitement corticoïde

Dans tous les cas le traitement anti-inflammatoire devrait être personnalisé selon la sévérité de la maladie, la réponse au traitement et l'évolution du bilan inflammatoire.

Un traitement adjuvant lié à la prise de corticoïdes est également prescrit afin d'éviter certains effets secondaires et comporte : un régime désodé, une supplémentation potassique, calcique et en vitamine D et éventuellement des pansements gastriques [3,20,33].

Tableau XXVI: Recommandations australiennes 2012 pour le traitement anti inflammatoire dans le RAA [134] :

Médication	Indication	Posologie	Durée
Aspirine, po	Arthrites ou athralgies sévères (quand diagnostic confirmé)	Commencer à 50-60 mg/kg/j, augmenter si besoin 80-100 mg/kg/j (4 à 8 g/j adulte), 4 à 5 prises/j Si fortes doses requises, baisser à 50-60 mg/kg/j dès que les symptômes s'améliorent et arrêter 1 à 2 semaines après disparition Envisager l'arrêt en présence d'une virose aiguë, et le vaccin antigrippal en période d'automne/hiver	Jusqu'à disparition des symptômes articulaires
Naproxène, po	Arthrites ou athralgies sévères (quand diagnostic confirmé)	10-20 mg/kg/j (max 1250 mg), en 2 prises	id Aspirine
Ibuprofène, po	Arthrites ou athralgies sévères (quand diagnostic confirmé)	30 mg/kg/j (max 1600 mg), en 3 prises	id Aspirine
Prednisone, Prednisolone, po	Cardite sévère, insuffisance cardiaque, péricardite liquidienne	1-2 mg/kg/j (max 80 mg) ; si utilisée >1 semaine, sevrer de 20-25% par semaine	habituellement 1-3 semaines

1.4-Traitement symptomatique :

1.4.1-Traitement de l'insuffisance cardiaque :

Une échocardiographie urgente et une évaluation cardiologique sont recommandées pour tous les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Les diurétiques et la restriction hydrique sont les piliers du traitement symptomatique . Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont recommandés pour certains patients avec insuffisance aortique. Les IEC améliorent l'hémodynamique en augmentant le débit cardiaque chez les patients souffrant d'insuffisance aortique. Ils sont indiqués en cas de symptômes ou de dysfonctionnement ventriculaire gauche, mais ne doivent pas remplacer la chirurgie. La chirurgie cardiaque est généralement différée jusqu'à ce que l'inflammation aiguë se soit calmée, de sorte que la réparation est techniquement plus facile et une réparation plus durable peut être obtenue

L'anticoagulation est indiquée pour ceux qui développent une fibrillation auriculaire [1,93].

Tableau XXVII: Médicaments utilisés dans l'insuffisance cardiaque [134].

Médication	Indication	Posologie	Durée
Furosémide, po, iv, im	insuffisance cardiaque (IC)	Enfant: 1-2 mg/kg puis 0,5 mg/kg/prise toutes les 6 à 24h (max 6mg/kg/j) Adulte: 20-40 mg/prise, 6-24h max 250-500 mg/24h)	jusqu'au contrôle de l'IC et amélioration de la cardite
Spironolactone, po	IC	1-3 mg/kg/j (max 100-200 mg/j) en 1-3 prises;	id
Enalapril, po (Captopril, po Lisinopril, po)	IC	Enfant: 0.1 mg/kg/j en 1-2 prises, augmenter graduellement sur 2 semaines à 1 max de 1 mg/kg/j en 1-2 doses Adulte: dose initiale 2,5 mg/j; dose d'entretien 10-20 mg/j (max 40 mg)	id
Digoxine, po/iv	IC/ Fibrillation atriale	Enfant: 15 mcg/kg en attaque, puis 5 mcg/kg après 6h, puis 3-5 mcg/kg/prise (max 125 mcg) toutes les 12h Adulte: 125-250 mcg/j Digoxinémie	Selon avis spécialisé

1.4.2-Traitement de la chorée :

Le traitement de la chorée de Sydenham est symptomatique. La chorée peut être spontanément résolutive se résorbant ainsi en quelques semaines à quelques mois, mais certaines séries de cas rapportent la persistance des symptômes au-delà de 2 ans. La chorée légère ou modérée ne nécessite aucun traitement spécifique, mis à part le repos et un environnement calme. Comme la chorée est souvent bénigne et auto limitante et que les médicaments contre la chorée sont potentiellement toxiques, le traitement ne doit être prescrit que si les mouvements retentissent significativement sur les activités quotidiennes, exposant la personne à un risque de blessure ou s'ils sont extrêmement pénibles pour le patient et son entourage.

Actuellement, le valproate de sodium et la carbamazépine sont désormais préférés aux antagonistes de la dopamine dont l'halopéridol (0,2 à 0,5 mg/kg/j), qui était auparavant considéré comme le traitement médical de référence de la chorée.

L'halopéridol a été associé à des effets indésirables extrapyramidaux potentiels (dystonie, acathisie, mouvements parkinsoniens et somnolence induits par l'halopéridol ont été signalés), tandis que les médicaments antiépileptiques carbamazépine et valproate de sodium procurent un soulagement symptomatique avec moins d'effets secondaires.

Les corticostéroïdes (2 mg / kg par jour pendant 4 semaines) peuvent réduire l'intensité des symptômes et le temps de rémission dans la chorée, par conséquent, des traitements de courte durée par prednisolone peuvent être envisagés pour les cas sévères ou réfractaires.

Dans tous les cas, une prophylaxie antirhumatismale prolongée doit être prescrite en cas de chorée [1,3,41,135]

Bien qu'il n'y ait pas eu de rapport sur l'efficacité du Levetiracetam (LEV) dans le traitement de la chorée de Sydenham, le LEV a été signalé dans d'autres maladies concomitantes avec la chorée.

L'effet antidyskinétique du LEV peut être associé à la régulation du flux d'ions calcium vers les neurones des noyaux gris centraux selon des modèles expérimentaux. Sachant que la chorée est associée à une synchronisation anormale des noyaux gris centraux, le LEV peut être efficace en inhibant l'hypersynchronisation neuronale. Il a été suggéré que le LEV peut être efficace dans la chorée de Sydenham. Cela peut être une bonne alternative avec un faible profil d'effets indésirables chez ces patients. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour étayer ces connaissances [135].

La thérapie immunomodulatrice, utilisant l'immunoglobuline intraveineuse / plasmaphérèse, doit être réservée aux cas réfractaires. Les rechutes surviennent le plus souvent chez les patients ne recevant pas d'antibiothérapie préventive continue [136].

Tableau XXVIII: Médicaments antiépileptiques utilisés en cas de chorée sévère [134].

Carbamazépine	Chorée sévère	7-20 mg/kg/day (7-10 mg/kg habituellement suffisants) en 3 prises	Jusqu'au contrôle de la chorée depuis plusieurs semaines, puis épreuve de sevrage
Acide valproïque,po	Chorée sévère (peut interférer avec l'Aspirine)	Habituellement 15-20 mg/kg/j (peut être renforcé à 30 mg/kg/day) en 3 prises	

2-Traitement chirurgical de la cardite rhumatismale :

2.1-Buts :

Les CRC sévères peuvent nécessiter un traitement chirurgical ,en vue de réparer (plastie valvulaire) ou remplacer (prothèse valvulaire) les valves cardiaques endommagées et de prévenir l'altération du ventricule gauche ainsi que l'installation d'une hypertension pulmonaire sévère.

Le traitement chirurgical a ainsi pour but de :

- Améliorer les symptômes ;
- Corriger les troubles anatomiques ;
- Rétablir une hémodynamique correcte ;
- Prévenir et traiter les complications ;
- Améliorer la morbidité/mortalité cardiaque [35].

2.2-Intérêt :

Avant la chirurgie ,l'échocardiographie permet d'évaluer la sévérité des lésions valvulaires ainsi que la fonction ventriculaire gauche.

L'indication chirurgicale est déterminée par :

- la gravité des symptômes ,
- l'évidence que les valves cardiaques sont endommagées de manière significative,
- la taille des cavités ,
- la fonction ventriculaire gauche [35].

La gestion opérationnelle implique la réparation ou le remplacement valvulaire, avec des valves mécaniques ou bioprothétiques .

L'orientation vers la chirurgie cardiaque est indiquée chez les sujets présentant une insuffisance mitrale sévère, une insuffisance aortique sévère ou un rétrécissement mitral sévère. Une chirurgie valvulaire concomitante pour une insuffisance tricuspide peut être nécessaire. Les preuves du seuil de la chirurgie cardiaque chez l'enfant sont minimales par rapport à la littérature pour adultes et sont principalement basées sur l'expérience publiée en Nouvelle-Zélande.

La réparation de la valve mitrale est l'opération de choix pour l'insuffisance mitrale en raison d'une mortalité et d'une morbidité plus faibles. Chez l'adulte, la réparation de la valve mitrale a un taux de réopération plus élevé que le remplacement valvulaire. Lorsqu'il est jugé possible de proposer une autre opération dans le futur, la réparation évite les complications thromboemboliques potentiellement fatales qui se voient avec la prothèse valvulaire. Si la valve mitrale ne se prête pas à la réparation, l'option est le remplacement de la valve par une prothèse valvulaire mécanique ou une valve bioprothétique. Les femmes en âge de procréer qui prévoient une grossesse doivent se voir proposer une valve bioprothétique plutôt qu'une valve mécanique, même si le taux de réopération sera plus élevé, car le risque de warfarine pour le fœtus et le risque de traitement à l'héparine pour la patiente restent élevés.

Dans la plupart des cas, l'orientation vers une chirurgie cardiaque ou une valvuloplastie est indiquée pour une maladie grave avec symptômes et, de plus en plus, pour une maladie asymptomatique avec signes de maladie modérée à grave. Il convient d'envisager une orientation précoce chez les jeunes patients, car ils ont de meilleures chances de réussir une valvuloplastie percutanée mitrale que les patients plus âgés. Les insuffisances mitrales et aortiques graves combinées sont les plus délétères pour la fonction ventriculaire sur le long terme [1].

Les résultats du traitement chirurgical dépendent des éléments suivants :

- Sévérité des lésions valvulaires au moment de l'opération
- Fonction ventriculaire gauche
- Etat nutritionnel de la personne avant la chirurgie
- Prise en charge post-opératoire à long terme (particulièrement le suivi de l'anti-coagulation) [35,73].

2.3-Indications :

Tableau XXIX: Indications du traitement chirurgical dans la CRC chez l'enfant [1].

Condition	Critères
Régurgitation mitrale sévère	• régurgitation mitrale sévère avec symptômes d'essoufflement • Insuffisance mitrale asymptomatique et l'une des manifestations suivantes: altération de la fonction ventriculaire gauche <60%, DTSVG supérieur ou égal à 2,5 mm ou hypertension artérielle pulmonaire > 50 mmHg
Sténose mitrale *	• Sténose mitrale sévère avec symptômes (classe NYHA 2–4) • Sténose mitrale sévère asymptomatique et l'une des manifestations suivantes: fibrillation auriculaire paroxystique, zone valvulaire mitrale <1,5 cm², hypertension pulmonaire > 50 mmHg ou thromboembolie.
Régurgitation aortique sévère	• Symptômes • Régurgitation aortique sévère asymptomatique avec VTSVG > 4 et une altération de la fonction ventriculaire gauche avec une FEVG <50%

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ;DTSVG: dimension ventriculaire gauche en fin de systole , VTSVG, volume ventriculaire gauche en fin de systole ; NYHA, New York Heart Association.

*Une valvuloplastie mitrale ou une chirurgie cardiaque est recommandée.

2.4-Complications et suivi de la chirurgie :

La détérioration de la fonction ventriculaire gauche, la FA , le diabète et les autres comorbidités peuvent augmenter le risque de complications chirurgicales et diminuer le taux de survie à long terme après l'intervention.

Il y a peu de contre-indications à la chirurgie valvulaire , chaque personne devrait être évaluée individuellement afin de déterminer les risques et les avantages de la chirurgie.

Les complications post opératoires peuvent inclure la thrombose et la dégénérescence de la prothèse valvulaire, les accidents thromboemboliques, l'endocardite et l'hémorragie.

La chirurgie valvulaire cardiaque nécessite un suivi à long terme. Les personnes ayant subi une réparation valvulaire, nécessitent un suivi rapproché avec réalisation d'une échocardiographie pour détecter une nouvelle sténose ou une récurrence de l'insuffisance valvulaire , surveiller l'état du ventricule gauche ainsi que le bon fonctionnement de la prothèse, il est aussi important de s'assurer que la prophylaxie secondaire du RAA est administrée régulièrement .

Le degré d'anti-coagulation doit être contrôlé après remplacement par prothèse valvulaire mécanique. Un bon suivi du traitement anticoagulant nécessite l'utilisation de normes standardisées, à savoir le Taux Normalisé International (INR) ; La dose nécessaire d'anticoagulant varie en fonction de la personne et du type de prothèse valvulaire cardiaque mise en place. Un contrôle régulier de l'INR et son maintien dans les limites thérapeutiques peut s'avérer difficile pour les personnes habitant dans des endroits où l'accès aux services de santé est limité [35].

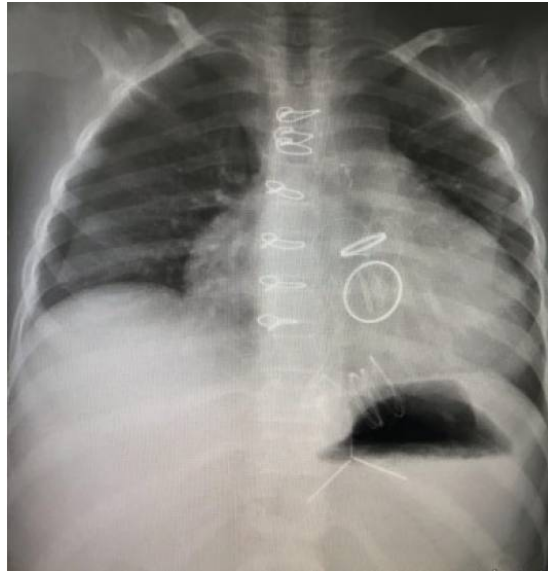


Figure 50: Radiographie thoracique montrant le remplacement mécanique de la valve mitrale et de la valve aortique après une chirurgie cardiaque chez un enfant de 14 ans souffrant de CRC compliquée d'un OAP.

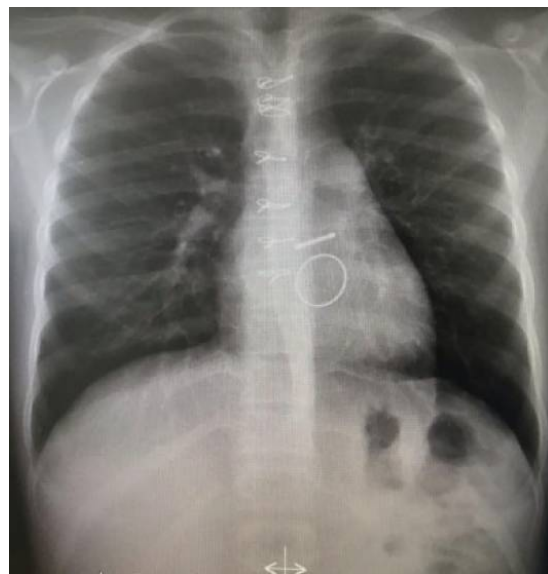


Figure 51: Radiographie thoracique réalisée 6 mois après le remplacement valvulaire par prothèse mécanique [106].

Tableau XXX: Récapitulatif des indications du traitement du RAA et de la CRC [134].

Dans tous les cas Une dose unique de Benzathine Pénicilline G ou 10 jours de PénV (Oracilline) ou Erythromycine si Allergie
Arthrite et fièvre Paracétamol en première intention ou Codéine jusqu'à confirmation du diagnostic Aspirine, Naproxen ou Ibuprofen dès que le diagnostic est confirmé, si arthrite ou arthralgies sévères Les arthralgies modérées et la fièvre répondent bien en général au Paracétamol Vaccin antigrippal pour les enfants recevant de l'Aspirine en période à risque (automne, hiver)
Chorée Pas de traitement dans la plupart des cas Carbamazépine ou acide valproïque, si besoin
Cardite Repos au lit avec mobilisation dès que les symptômes le permettent Echocardiographie en urgence Traitement de l'insuffisance cardiaque : Diurétiques, restriction hydrique, IEC Corticoïdes optionnels en cas de cardite sévère Digoxine, bêta-bloquants ou cardioversion si fibrillation atriale Chirurgie valvulaire en cas de cardite menaçant le pronostic vital (rare)



Prévention

IX-PRÉVENTION :

La prévention du RAA repose sur plusieurs approches visant à réduire la survenue du RAA et à éviter le fardeau des CRC : Elle comprend :

- La gestion des FDR du RAA : la prévention primordiale
- Le traitement des infections à SGA : la prévention primaire
- La prévention des infections récurrentes à SGA avec des antibiotiques utilisés à long terme : prévention secondaire.

La charge de morbidité liée au RAA ne peut être réduite qu'en mettant en œuvre des programmes de lutte complets, qui comprennent à la fois une prophylaxie primordiale, primaire et secondaire, complétée par l'éducation des personnes et des professionnels de santé dans la communauté [41].

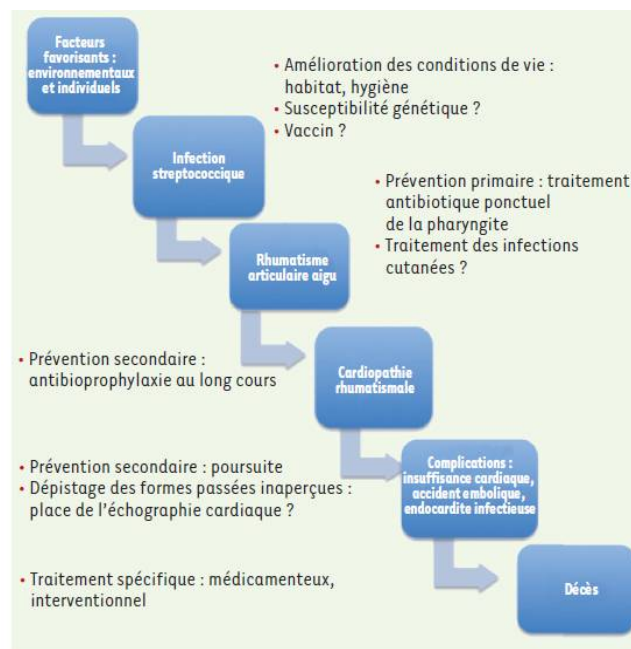


Figure 52: Moyens thérapeutiques et préventifs actuels et voies de recherche [62]

1-Prévention primordiale :

La baisse de la mortalité due au RAA et aux CR dans les pays développés a précédé la découverte de la pénicilline ,et est principalement attribuable à l'amélioration des conditions socioéconomiques .L'augmentation des revenus conduit à de meilleurs logements et à une réduction de la surpopulation. L'amélioration des conditions d'hygiène et la lutte contre la promiscuité sont donc susceptibles de produire la plus grande réduction de l'incidence du RAA .

Les efforts doivent donc être fournis à l'échelle collective dans les pays en voie de développement en facilitant l'accès aux soins de base et en sensibilisant la population sur les dangers des angines et sur l'importance de les traiter [33,41].

2-Prévention primaire :

Elle comporte le traitement approprié de l'angine streptococcique et la vaccination [41].

2.1-Antibiothérapie :

Idéalement, la prophylaxie primaire devrait prévenir la survenue d'une première crise de RAA ,en particulier si le traitement est administré peu de temps après une angine streptococcique . L'initiation du traitement dans un délai de 9 jours après l'infection pharyngée à SGA empêche un épisode primaire de RAA . Retarder le début du traitement de 24 à 48 heures en l'attente de la confirmation du diagnostic des SGA n'implique alors aucun risque accru d'un RAA.

La prévention primaire repose sur l'éradication du portage du SGA par un dépistage actif des angines et par leur traitement selon les modalités thérapeutiques décrites dans le traitement du RAA [4,5].

Une méta-analyse des essais randomisés effectués avec la pénicilline a montré que le

traitement antibiotique par la pénicilline administré devant une pharyngite d'origine streptococcique permet de diminuer de 80 % le risque de survenue d'un RAA .

Cependant, la mise en œuvre de la prévention primaire présente de nombreux défis, le diagnostic de la pharyngite à SGA est difficile en se basant seulement sur des données cliniques et nécessite souvent une confirmation microbiologique. Cependant, les analyses de laboratoire sont difficilement accessibles dans les pays en voie de développement. Deux autres limites fondamentales des stratégies de prévention primaire sont l'existence d'une infection asymptomatique de la gorge compliquée par une réponse inflammatoire ainsi que la possibilité d'implication des infections cutanées streptococciques[5,137].

Bien qu'il ait été suggéré que l'impétigo à SGA puisse contribuer à la pathogenèse du RAA , aucune étude n'a été effectuée sur l'importance du traitement de l'impétigo à SGA pour la prévention primaire du RAA [1].

Au cours des dernières décennies, le RAA est devenu rare en Europe, ce qui se reflète dans les recommandations. Il n'y'a actuellement aucun avis unanime concernant l'indication thérapeutique en présence d'une pharyngite à SGA. Les recommandations provenant de France ,Finlande ,et de l'«Infectious Diseases Society of America» (IDSA) proposent un traitement antibiotique. En revanche, l'Angleterre, la Belgique et les Pays-Bas , ne préconisent aucune administration systématique d'antibiotiques en cas de pharyngites à SGA en raison du risque très faible de développer un RAA. De même, la «European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases» (ESCMID) ne recommande pas le traitement antibiotique des pharyngites à SGA pour les patients n'ayant pas d'antécédents de RAA. Les recommandations divergentes reflètent l'état actuellement incertain des données dans le cas de cette maladie qui reste pourtant potentiellement grave. La balance bénéfice/risque (coûts, effets indésirables, résistances aux antibiotiques) d'une administration préventive d'antibiotiques doit être évaluée [4].

2.2-Vaccination :

La prévention de l'infection à SGA à l'aide d'un vaccin pourrait être la méthode la plus efficace pour prévenir le RAA.

Un vaccin qui prévient le RAA devrait développer une réponse immunitaire bactéricide qui éradique le streptocoque au début de l'infection ou de la colonisation, c'est-à-dire par l'induction d'une immunité muqueuse. L'élimination précoce des bactéries rhumatogènes peut empêcher le système immunitaire de développer des réactions auto-immunes à l'origine du RAA. Cependant, d'autres vaccins qui agissent contre l'infection aiguë en bloquant les facteurs de virulence streptococciques mais qui ne provoquent pas de réponses immunitaires bactéricides peuvent ne pas protéger contre le RAA.

Alors que plusieurs antigènes vaccinaux existent comme candidats pour se protéger contre les infections à SGA, aucun antigène unique n'a encore été mis au point commercialement. [138,139]

Les principales pistes pour la création de ce vaccin, reposent sur :

➤ **Vaccins basés sur la protéine M :**

- la partie N-terminale de la protéine M
- la partie C-terminale de la protéine M

➤ **Vaccins non-protéine M basés sur :**

- la C5a peptidase
- les carbohydrates du groupe A
- streptococcal protective antigen (Spa)
- d'autres composants du streptocoque [138] .

Tableau XXXI: Liste des vaccins candidats [139]

Vaccine type	Antigen used
M-protein, type specific	N-terminal multivalent
M-protein, conserved region	Whole C-repeat region Single epitope T- and B-cell epitopes
Group carbohydrate	N-acetyl-glucosamine
Others (non-M protein)	C5a peptidase Serum opacity factor T-antigen (pili) Fibronectin binding (Sfbl) Serine protease Conserved proteins

La protéine M est un vaccin candidat prometteur car elle est à la fois une protéine abondante sur toutes les bactéries SGA qui infectent l'homme et parce qu'elle déclenche une réponse immunitaire après une infection naturelle ou une vaccination. Cependant, le développement de vaccins à base de protéines M doit faire face à plusieurs obstacles :

- La protéine M est spécifique de la souche , du fait de l'hypervariabilité de la partie N-terminale des protéines M sérologiquement distincts. Ainsi ,l'infection par une souche ne confère pas d'immunité croisée contre l'infection par toutes les autres souches.Un vaccin polyvalent basé sur la classification du gène emm de toutes les protéines M serait très difficile à réaliser.
- La distribution des souches de SGA dans la communauté est si variable et hétérogène qu'un vaccin polyvalent d'une zone géographique n'aura pas de valeur dans une autre zone ou même dans la même zone après une période donnée.

- La mutation du gène emm du SGA se produit assez fréquemment pour que la souche mutée puisse entraîner un RAA bien qu'elle soit un composant (à l'état non muté) d'un vaccin polyvalent en raison du changement permanent de la structure du gène.
- L'absence de protéine M exprimée dans un organisme SGA mortel indique qu'elle ne peut pas être le principal ou le seul facteur de virulence du SGA (certains ne possèdent pas de protéine M).
- L'implication des protéines M en tant que facteurs déclenchants dans la pathogenèse du RAA, ce qui entraînerait l'apparition de l'autoimmunité après la vaccination [138,140].

Malgré ces obstacles, le développement de vaccins à base de protéines M a fait des progrès impressionnants. Pour minimiser les complications immunologiques post vaccination, une connaissance approfondie des motifs rhumatogènes et une conception élaborée d'antigène peuvent permettre l'exclusion des séquences de la protéine M qui déclenchent une complication auto-immune et utilisation des épitopes qui entraînent des réponses protectrices [138].

2.2.1-Vaccin issu de la partie N-term :

La protéine M du SGA, codée par le gène emm, est la principale cible du développement des vaccins. Ainsi, des vaccins recombinants à base de polypeptides multivalents, comprenant les épitopes N-term des différents emm type de protéine M rhumatogènes les plus courants, ont été développés. Un vaccin à 30 valences montre une efficacité prometteuse dans les tests précliniques, et un vaccin à 26 valences a déjà terminé l'évaluation clinique précoce. Malgré le petit nombre de types emm couverts par ces vaccins, une opsonisation croisée a récemment été mise en évidence entre plusieurs types emm (appelés clusters emm), ce qui évoque la possibilité que ceux-ci soient plus largement protecteurs qu'on ne le pensait auparavant [41].

2.2.2 -Vaccin issu de la partie C-term :

La deuxième approche consiste à cibler les régions conservées de la protéine M c'est-à-dire, l'extrémité C-terminale de la protéine M. Cela entraînerait une grande

couverture vaccinale envers tous les SGA. Au sein de cette région conservée de protéine M, un peptide a été identifié comme un potentiel vaccin. Dans les expériences précliniques, l'immunisation avec ce vaccin a induit des réponses immunitaires chez les souris qui ont subi une protection croisée contre une infection invasive par SGA de M1. Aucun signe de mimétisme moléculaire ou d'auto-immunité n'a été observé dans premiers essais, ce qui indique que ce vaccin pourrait être un antigène vaccinal efficace et sûr [138].

2.2.3- Vaccin dérivé de l'antigène du groupe A :

Une immunisation par l'antigène du groupe A promettait une couverture vaccinale de 100% contre les bactéries impliquées dans le RAA. Des anticorps anti-groupe A produits au laboratoire, ont permis d'immuniser des souris contre 2 sérotypes de streptocoques. On a pu observer une diminution de la colonisation de la bactérie sérotype M3 chez les souris immunisées.

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

2.2.4-Vaccin dérivé de la C5a peptidase streptococcique (SCPA) :

Un vaccin dérivé de la SCPA peut offrir une protection croisée également contre les infections par d'autres streptocoques β -hémolytiques pathogènes. Suite à l'application intranasale d'un variant inactif de SCPA, les souris ont produit de fortes réponses sériques d'immunoglobuline G , d'immunoglobuline M et d'immunoglobuline A spécifique du SCPA dans la salive .Les animaux immunisés ont éliminé SGA plus rapidement que le groupe témoin et une protection croisée sur quatre sérotypes M différents a été noté. Un vaccin SCPA pourrait couvrir la grande majorité des souches de SGA car le SCPA est présent dans la plupart des isolats. Le SCPA n'a pas été incriminé dans l'induction de l'auto-immunité[138].

3-Prévention secondaire :

3.1-Intérêt et moyens :

Les patients qui ont eu un premier épisode de RAA présentent un risque accru de récurrences ou de rechutes (jusqu'à 40 à 60%). Le risque de rechute est plus élevé après les premières années d'une poussée rhumatismale puis diminue avec le temps. Par conséquent, la prophylaxie secondaire par l'administration d'antibiotiques à long terme est l'aspect le plus critique et le plus important dans la prévention de la progression de la maladie rhumatismale [49].

Cette prophylaxie suit immédiatement le traitement d'éradication des SGA et empêche de nouvelles infections (également subcliniques) à SGA, qui accélèrent l'aggravation de la cardiopathie.

La benzathine pénicilline G (BBP) est l'antibiotique le plus efficace et le plus rentable utilisé à cette fin, et des études contemporaines ont trouvé de faibles taux de récurrence de RAA (0,07 pour 100 patients-années) avec ce régime. Bien que la prévention secondaire réduise clairement les récurrences du RAA, on en sait moins sur son effet sur la CR. Des données plus récentes suggèrent une réduction de la pathologie valvulaire et éventuellement de la mortalité.

La prophylaxie secondaire est instaurée sous forme d'injections intramusculaires toutes les 4 semaines, ou toutes les 3 semaines dans les régions hautement endémiques. La pénicilline V orale est moins efficace en raison de l'observance difficile avec une prise deux fois par jour. Elle constitue toutefois une alternative pour les patients présentant un risque faible de récurrence. En cas d'indisponibilité de ces derniers, d'autres régimes pourraient être utilisés. La mauvaise observance à la prophylaxie secondaire

est associée à de fréquentes récurrences. Ainsi, le manque de sensibilisation à l'importance de la prophylaxie en est la cause la plus fréquente. Il y a aussi des inquiétudes concernant les réactions allergiques après l'administration de BBP. Cependant, des études prospectives ont montré que les réactions allergiques potentiellement mortelles sont rares après l'administration parentérale de BBP et les bénéfices à long terme d'une telle prophylaxie l'emportent sur ces risques. Par conséquent, il est important de s'assurer que tous les patients ayant eu un RAA / une CRC reçoivent une antibioprophylaxie à long terme [4,49,73].

Tableau XXXII: Prévention secondaire : médicaments, posologie et mode d'administration[141] :

Antibiotique	Dose enfant ≤27 kgs	Dose adulte ou enfant >27 kgs	Mode d'administration
BBP^a	600 000 UI ^b	1,2 MUI	Voie IM toutes les 3 ou 4 semaines^{ac}
Pencilline V	250mg×2/j	250mg×2/j	VO
Si allergie à la penicilline :Sulfonamide « sulfadiazine »	500 mg/j	1000mg/j	VO
Si allergie à la penicilline ou au sulfonamide : Erythromycine^e Azithromycine^e	250mg×2/j ^d 6mg/kg/j (dose max 250mg)	250mg×2/j 250mg/j	VO

a L'injection intramusculaire doit être évitée chez toutes les personnes recevant un anticoagulant oral (ex warfarine).

b Pour les petits enfants et les nourrissons la dose de BBP est de 25 000 UI/kg.

^{ac} Dans les populations à haut risque, l'administration toutes les 3 semaines est recommandée, de même chez les individus qui ont un RAA récurrent malgré l'adhésion à un schéma sous BBP toutes les 4 semaines , ou chez les personnes avec cardites modérées, sévères ou chirurgie valvulaire.

La durée de 3 semaines est préférée à 4 semaines du fait d'un taux de pénicilline résiduel plus important lorsque l'injection est pratiquée toutes les 3 semaines .

d Dosage pour les enfants: 20 mg / kg/jour divisé deux fois par jour (maximum 500 mg par jour; l'érythromycine est une alternative acceptable à l'azithromycine.

e Il convient d'éliminer d'abord les contre-indications aux macrolides: 1. Hypersensibilité. 2. Antécédents d'ictère cholestatique / dysfonctionnement hépatique associés à une utilisation antérieure d'azithromycine. 3. Altération de la conduction cardiaque: les macrolides (en particulier l'érythromycine) ont été associés à un allongement rare de l'intervalle QTc et à des arythmies ventriculaires, il faudrait envisager d'éviter l'utilisation chez les patients présentant un intervalle QT prolongé ou utilisant d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QT.

Un test de résistance est recommandé également en cas de traitement par les macrolides. [3,4,134,141].

3.2-Facteurs influençant la durée de la prophylaxie secondaire :

Tableau XXXIII : Facteurs influençant la durée de la prophylaxie secondaire[134].

Facteur	Implication
Age	Les rechutes de RAA sont moins fréquentes entre 25-40 ans, et rares >40 ans
Présence et sévérité d'une CRC	Les rechutes de RAA peuvent menacer la survie chez les patients avec CRC modérées ou sévères ou chirurgie valvulaire
Présence d'une CRC lors de l'épisode initial	Augmente la probabilité d'atteinte cardiaque supplémentaire en cas de rechute
Temps écoulé depuis le dernier épisode de RAA	Les rechutes de RAA sont moins fréquentes >5 ans après le dernier épisode
Environnement socioéconomique	Les rechutes de RAA sont plus fréquentes dans les groupes à faible niveau socioéconomique (particulièrement en cas de promiscuité dans l'habitat)
Le contexte d'infections à SGA et de RAA dans la communautés	Les rechutes de RAA sont plus fréquentes dans les communautés ou environnements à haute incidence
Adherence au traitement	Une adhérence optimale pendant quelques années suivant l'épisode initial peut apporter une protection bien meilleure qu'une adhérence médiocre pendant de nombreuses années
Evaluation de la date de fin de prophylaxie secondaire	La preuve d'une cardite modérée ou plus, justifie une prophylaxie prolongée

3.3-Durée de la prophylaxie secondaire :

La durée optimale de la prophylaxie secondaire fait l'objet de controverses. Le risque d'une récurrence de RAA est influencé par les facteurs cités ci-dessus[4].

Les recommandations concernant la durée de la prophylaxie secondaire sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau XXXIV: Durée de la prophylaxie secondaire[141] :

Catégorie de patient	Durée de la prophylaxie
RAA sans cardite	Pendant 5 ans après la dernière crise ou jusqu'à 21 ans (considérer la période la plus longue des deux)
RAA avec cardite mais sans atteinte cardiaque résiduelle (absence de valvulopathie clinique ou échographique)	Pendant 10 ans après la dernière crise ou jusqu'à 21 ans (considérer la période la plus longue des deux)
RAA avec cardite et atteinte cardiaque résiduelle (présence de valvulopathie clinique ou échocardiographique)	Pendant 10 ans après la dernière crise ou jusqu'à 40 ans voire à vie !
Atteinte valvulaire très sévère [¶]	Traitement à vie
Après chirurgie valvulaire	Traitement à vie

[¶]La gravité de la valve est diagnostiquée selon les critères écho suivants:

- Surface valvulaire (cm²) <1 dans les valves aortique, mitrale et tricuspide.
- Gradient moyen (mmHg): aortique> 40, mitral> 10, pulmonaire> 64, tricuspide> 5

Le traitement prophylactique doit être maintenu à vie chez tout patient qui est en contact étroit avec des individus à prévalence élevée de SGA. . ex :parents, enseignants, infirmiers[2,141].

A la fin de la période de prévention, la sévérité de la valvulopathie et le risque de l'exposition aux SGA doivent être réévalués. Le risque de récurrence est accru en présence d'une atteinte sévère des valves cardiaques et chez les patients ayant eu plusieurs récurrences. Une poursuite de la prophylaxie devra être envisagée pour les patients à haut risque [4].

4-Prévention de l'endocardite infectieuse :

Il est recommandé d'utiliser la prophylaxie antibiotique de l'EI uniquement chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, et chez les patients ayant des antécédents d'endocardite. Si la prophylaxie de l'endocardite est prescrite aux patients atteints de CRC qui reçoivent déjà une prophylaxie secondaire régulière, la flore buccale doit être considérée comme relativement résistante à la pénicilline / amoxicilline et des thérapies alternatives telles que la clindamycine, l'azithromycine ou la clarithromycine doivent être utilisées. Une bonne hygiène bucco-dentaire doit être privilégiée pour tous les patients atteints de CRC afin de réduire le risque d'endocardite infectieuse à vie [93].

La nécessité d'une prophylaxie de l'EI avant les interventions dentaires et chirurgicales est discutée chez les patients avec CRC ; elle est recommandée par les autorités australiennes, mais pas par les directives de l'American College of Cardiology (ACC) et de (AHA) [42].

5-Programme national de lutte contre le RAA :

Le RAA et sa complication majeure la CRC représentent au Maroc un problème de santé publique, comme en témoigne la grande morbidité et mortalité associées, en plus du nombre d'hospitalisations et des coûts économiques qu'ils entraînent.

Toutes ces raisons ont justifié l'engagement officiel du ministère de la santé à lancer en 1995 un programme national de lutte contre le RAA.

5.1-Objectifs :

Les objectifs du programme étaient: de traiter 40 à 50 % des angines à court terme chez les enfants, et de diminuer l'incidence du RAA et la prévalence des cardites rhumatismales [91].

5.2-Stratégie :

La stratégie du programme s'articule autour des volets suivants :

- Prévention primaire** : consiste à traiter systématiquement toutes les angines diagnostiquées par la pénicilline.
- Prévention secondaire** : injection de BBP (Extencilline®) toutes les trois semaines après toute crise de RAA, pendant cinq ans en l'absence de cardite ou à vie en cas de présence d'une cardite.
- **Education sanitaire** : ciblera la population générale notamment la population scolaire les incitant au traitement adéquat des angines.
- **Formation continue** : doit couvrir le personnel médical et paramédical en particulier ceux qui exercent dans les centres de soins de santé de base et dans la médecine scolaire.
- **Surveillance épidémiologique** : par la mise en place d'un système national de surveillance continue du RAA .

5.3- Indicateurs :

Le système de surveillance épidémiologique permet l'obtention de ces données par trimestre et par province :

- Nombre d'angines traitées.
- Nombre de nouveaux cas de RAA.
- Nombre d'atteintes cardiaques.
- Nombre de rechutes.
- Nombre de séances d'information, d'éducation et de communication (IEC).

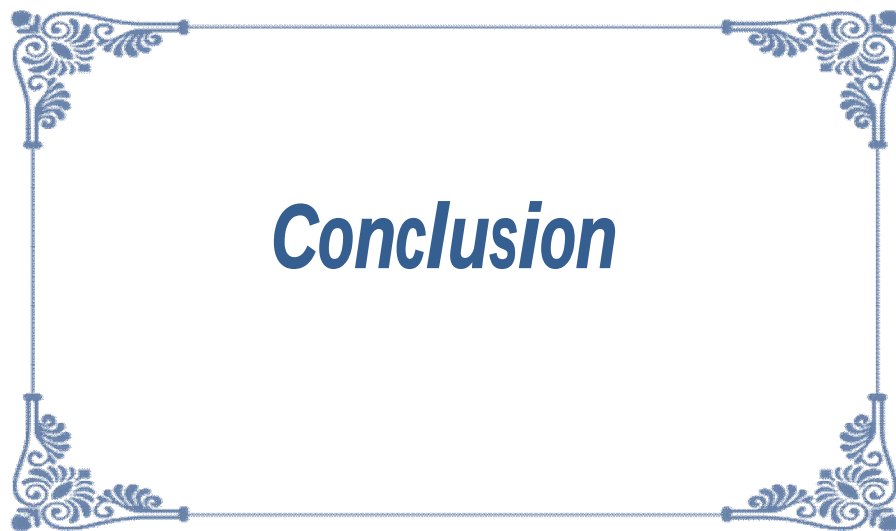
5.4- Bilan épidémiologique :

Depuis le lancement du programme national de lutte contre le RAA en 1996, la déclaration du RAA est obligatoire et le système de surveillance permet de collecter les données [142].

Dans le but de relancer le programme, promouvoir la stratégie de prévention et améliorer le système de surveillance, il est recommandé de :

1. Renforcer les activités de prévention primaire et secondaire pour accélérer la diminution de l'incidence du RAA et redynamiser la tendance de la CRC à la baisse :
 - Organiser des campagnes de sensibilisation pour la population à risque ;
 - Former le personnel à traiter tout épisode d'angine et à effectuer le suivi continu des patients sous prophylaxie secondaire ;
 - Réviser les algorithmes thérapeutiques et de prise en charge du RAA et de la CRC.
2. Vérifier par des études complémentaires la nature des infections à streptocoque et la qualité de prise en charge des angines, et mettre en place un système adéquat de surveillance de ces infections.
3. Etablir un guide comportant les principales actions du programme ainsi que les méthodes de surveillance du RAA.
4. Mener des études complémentaires sur le système de surveillance du RAA dans plusieurs régions du Maroc et entreprendre des analyses plus fines et régulières au niveau régional.
5. Entreprendre des mesures d'amélioration du système de surveillance du RAA, comportant particulièrement les actions suivantes:
 - Inclure les hôpitaux et le secteur privé dans le système de surveillance

- Etablir des définitions de cas standardisées pour les variables :
 - o Nouveaux cas de RAA : première crise de RAA (critères de Jones) **ou** cardiopathie rhumatismale initiale.
 - o Angines traitées : toute angine répondant aux critères de l’OMS (angine streptococcique).
 - o Rechutes : toute malade en crise de RAA ayant des antécédents de RAA
 - o (crise antérieure) **ou** cardite documentée **et/ou** mise sous prophylaxie
 - o secondaire.
 - o Cardiopathie rhumatismale chronique : toute cardiopathie rhumatismale confirmée à l’échocardiographie.
- Etablir une fiche individuelle de collecte de données [142].



Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) est une maladie inflammatoire auto immune compliquant une infection par le streptocoque bêta hémolytique du groupe A.

Les manifestations de la maladie sont très variables. Les plus fréquentes sont la cardite et l'arthrite, tandis que des manifestations au niveau de la peau et du système nerveux central (SNC) surviennent plus rarement. Il s'agit souvent d'une maladie auto-limitante , mais une atteinte cardiaque peut déboucher sur une cardiopathie rhumatismale chronique , intéressant presque toujours la valve mitrale.

Les flambées de RAA sont généralement fréquentes dans les pays en voie de développement, et jusqu'à 1% des enfants d'âge scolaire souffrent de cardiopathies rhumatismales.

Le RAA reste donc une des grandes maladies planétaires à gérer et ce contrôle passe avant tout par l'amélioration des conditions de vie ,et la généralisation de l'accès aux soins qui permettra une application de la prévention primaire et secondaire basée sur la pénicilline , afin d'éviter les complications potentiellement mortelles liées à la cardiopathie rhumatismale .

Par crainte que des souches résistantes à la pénicilline apparaissent, il existe une forte incitation à développer un vaccin sûr et efficace contre la pharyngite streptococcique du groupe A [3,4, 23,139].



RESUME

Titre : Actualités diagnostiques thérapeutiques et épidémiologiques du rhumatisme articulaire aigu.

Auteur : Asmae Es-sebbar.

Mots clés : Rhumatisme articulaire aigu, cardiopathie rhumatismale chronique ,streptocoque ,prévention ,traitement.

Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) est une complication inflammatoire d'origine immunologique, touchant principalement les enfants âgés entre 5 et 15 ans .Elle survient après une période latente de 2 à 4 semaines suivant une infection par *le streptocoque β -hémolytique du groupe A* (SGA) non ou mal traitée .Le risque de développer un RAA lors d'un épisode d'angine streptococcique est estimé à 3 %. Cependant il est récemment suggéré que les infections cutanées à SGA déclencheraient aussi des processus auto-immuns menant au RAA. Cette maladie a quasiment disparu des pays développés, mais persiste dans les pays économiquement moins privilégiés. Au Maroc, elle constitue un problème de santé publique. Plusieurs facteurs favorisent sa survenue dont la pauvreté, la mauvaise hygiène, l'accès limité aux soins de santé, la susceptibilité génétique.

Le tableau clinique du RAA est la traduction du mimétisme moléculaire existant entre des composants du SGA et les tissus de l'hôte. Ce conflit immunologique cible avec prédilection les articulations, le cœur, la peau et le système nerveux central. Souvent auto limitante , sa gravité réside dans l'aggravation de la cardite à chaque épisode de récurrence de RAA , et la prédisposition à une cardiopathie rhumatismale chronique accompagnée d'une morbidité et mortalité considérables.

La révision des critères diagnostiques de Jones du RAA en 2015 a ciblé l'amélioration de la sensibilité et la spécificité du diagnostic de cette maladie, et a entrepris une avancée majeure en incluant la cardite échocardiographique infraclinique dans les critères majeurs.

La prise en charge du RAA est basée sur l'amélioration des conditions de vie ,et l'instauration de la prévention primaire et secondaire basée sur la pénicilline. Récemment, des efforts sont fournis pour développer un vaccin efficace et sûr contre les souches rhumatogènes de SGA.

Abstract

Title : Diagnostic therapeutic and epidemiological updates of acute rheumatic fever.

Author: Asmae Es-sebbar.

Keywords : Acute rheumatic fever, chronic rheumatic heart disease, streptococcus, prevention, treatment.

Acute rheumatic fever (ARF) is an immunological inflammatory complication, mainly affecting children between 5 and 15 years old. It occurs after a latent period of 2 to 4 weeks following an infection with *group A streptococcus* (GAS) not or poorly treated. The risk of developing ARF during a streptococcal pharyngitis is estimated at 3%. However, it has recently been suggested that GAS skin infections may also trigger autoimmune processes leading to ARF.

This disease has almost disappeared from developed countries, but persists in economically less privileged countries. In Morocco, it is a public health problem. Several factors contribute to its occurrence including poverty, poor hygiene, limited access to health care, genetic susceptibility.

The clinical symptomatology of ARF is the translation of the molecular mimicry existing between components of GAS and host tissues. This immunological conflict targets with predilection the joints, the heart, the skin and the central nervous system. Although it is often self-limiting, its severity lies in the worsening of carditis with each episode of ARF recurrence, and the predisposition to chronic rheumatic heart disease with considerable morbidity and mortality.

The revision of Jones' diagnostic criteria for ARF in 2015 focused on improving the sensitivity and specificity of the diagnosis of this disease, and took a major step forward by including subclinical echocardiographic carditis as a major criterion.

The management of ARF is based on the improvement of living conditions, and the introduction of primary and secondary prevention based on penicillin. Recently, efforts are being made to develop an effective and safe vaccine against rheumatogenic strains of GAS.

ملخص

العنوان: المستجدات التشخيصية العلاجية و الوبائية للحمى الروماتيزمية الحادة.

المؤلف: أسماء الصبار.

الكلمات الأساسية : الحمى الروماتيزمية ، أمراض القلب الروماتيزمية المزمنة ، العقدية ، الوقاية ، العلاج.

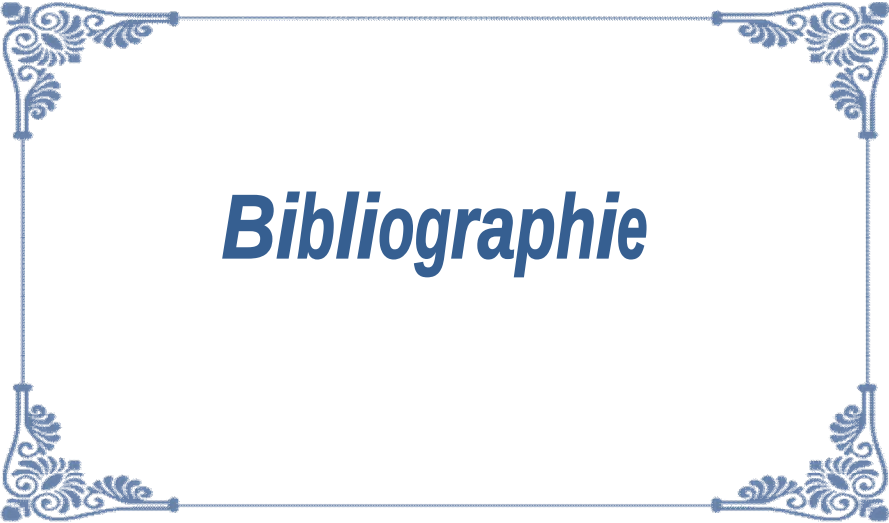
الحمى الروماتيزمية هي مضاعفة التهابية من أصل مناعي تصيب بشكل رئيسي الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 5 و 15 سنة. و تحدث بعد فترة كامنة تتراوح بين أسبوعين و أربعة أسابيع بعد التعرض لإصابة بالمكورات العقدية مجموعة أ غير معالجة أو معالجة بشكل سيئ. ويقدر خطر الإصابة بالحمى الروماتيزمية أثناء نوبة التهاب الحلق بنسبة 3%. كما أصبح من المفترض مؤخرًا أن الالتهابات الجلدية بالمكورات العقدية تؤدي أيضًا إلى عمليات المناعة الذاتية التي تسبب الحمى الروماتيزمية.

لقد اختفى هذا المرض تقريبًا من البلدان المتقدمة ، لكنه لا زال متواجد في البلدان الأقل حظًا اقتصاديًا. وفي المغرب، يعد معضلة من معضلات الصحة العمومية. هناك عدة عوامل تؤدي الى حدوثه بما في ذلك الفقر، وسوء النظافة، ومحدودية الولوج إلى الرعاية الصحية، والحساسية الوراثية.

أعراض المرض هي ترجمة للتقليد الجزيئي الموجود بين مكونات المكورات العقدية مجموعة أ وأنسجة الجسم. يستهدف هذا الصراع المناعي في الغالب المفاصل، والقلب، والجلد والجهاز العصبي المركزي. وعلى الرغم من أنه غالبًا ما يكون محدودًا ذاتيًا ، فإن خطورته تكمن في تفاقم التهاب القلب مع كل تكرار للحمى الروماتيزمية ، و الإصابة بمرض القلب الروماتيزمي المزمن مع معدلات اعتلال ووفيات كبيرة.

ركزت مراجعة معايير جونز التشخيصية للحمى الروماتيزمية في عام 2015 على تحسين الحساسية والخصوصية التشخيصية لهذا المرض ، وحققت تقدمًا كبيرًا عبر تضمين التهاب القلب تحت الإكلينيكي الذي يتم الكشف عليه بواسطة جهاز فصح القلب بالصدى ضمن المعايير الرئيسية.

تعتمد رعاية الحمى الروماتيزمية على تحسين الظروف المعيشية ، وتطبيق وقاية أولية و ثانوية تعتمد على البنسلين. في الآونة الأخيرة ، تُبذل جهود لتطوير لقاح فعال وآمن ضد السلالات الروماتيزمية من العقديات.



Bibliographie

- [1] **Jonathan R. Carapetis, Andrea Beaton, Madeleine W. Cunningham, Luiza Guilherme, Karthikeyan, Bongani M. Mayosi, Craig Sable, Andrew Steer, Nigel Wilson, Rosemary Wyber and Liesl Zühlke.** Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers* 2016 Jan 14;2:15084.
- [2] **N. Sekkali, L. El Ouali, H. Akoudad.** Le rhumatisme articulaire aigu
Le journal marocain de cardiologie II 2010.
- [3] **S. Barsaoui** Rhumatisme articulaire aigu chez
l'enfant. *Tunisie.j.emcped.* 2005.04.001.
- [4] **Dr méd. Sabine Hallera, Dr méd. Christian R. Kahlerta,b, Dr méd. Carol Strahma, PD Dr méd. Werner C. Albricha .** Rhumatisme articulaire aigu .*SMF* 2018;18(4):75–80.
- [5] **Eloi Marijon, Mariana Mirabel, David S Celermajer, Xavier Jouven.** Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012; 379: 953–64.
- [6] **Emma Haynes, Alice Mitchell , Stephanie Enkel , Rosemary Wyber , and Dawn Bessarab.** Voices behind the Statistics: A Systematic Literature Review of the Lived Experience of Rheumatic Heart Disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 1347.
- [7] **Michael H. Gewitz, MD, FAHA, Co-Chair; Robert S. Baltimore, MD, Co-Chair; Lloyd Y. Tani, MD, FAHA; Craig A. Sable, MD, FAHA; Stanford T. Shulman, MD;**
Jonathan Carapetis, MBBS; Bo Remenyi, MBBS; Kathryn A. Taubert, PhD, FAHA;
Ann F. Bolger, MD, FAHA; Lee Beerman, MD; Bongani M. Mayosi, MBChB; Andrea Beaton, MD; Natesa G. Pandian, MD; Edward L. Kaplan, MD, FAHA;
on behalf of the American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography A Scientific Statement From the American Heart Association. 2015 American Heart Association, Inc.

- [8] **Jonathan R Carapetis, Andrew C Steer, E Kim Mulholland, Martin Weber.**The global burden of group A streptococcal diseases . Lancet Infect Dis 2005; 5: 685–94.
- [9] **Alain Carpentier ,Farzan Filsoufi.** Disease specific approach rheumatic heart disease.2013.
- [10] **Asmaa TAZI, Céline PLAINVERT, Anne BOUVET, Claire POYART et Julien LOUBINOX.** Streptococcus N° 3 et autres genres apparentés. ESKA Décembre 2016 – MAJ n° 4/2016. Section IV – Chapitre 3.
- [11] **David B. Haslam and Joseph W .**Classification of Streptococci. St. Geme III.2015.713-714
- [12] **Kanika Gera and Kevin S. McIver.** Laboratory Growth and Maintenance of Streptococcus pyogenes (The Group A Streptococcus, GAS). Current Protocols in Microbiology 9D.2.1-9D.2.13, October 2013.
- [13] **Doern CD, Burnham CA.** It’s not easy being green: the viridans group streptococci, with a focus on pediatric clinical manifestations. J Clin Microbiol 2010;48:3829–3835.
- [14] **R. Cohen ,Y. Aujard , P. Bidet ,A. Bourrillon , E. Bingen , P. Foucaud , M. François , J.M. Garnier , D. Gendrel , M. Guillot , I. Hau , C. Olivier , B. Quinet , J. Raymond.** *Streptococcus pyogenes* an emerging pathogen. Archives de pédiatrie 12 (2005) 1065–1067.
- [15] **David Metzgar & Antonella Zampolli .**The M protein of group A Streptococcus is a key virulence factor and a clinically relevant strain identification marker, Virulence. 2011; 2:5, 402-412.
- [16] **S. Ksia · H. Smaoui · D. Hariga · A. Kechrid.** Biotypes and antimicrobial susceptibility of Streptococcus pyogenes strains isolated in children in Tunis. France 2010. Bull. Soc. Pathol. Exot.
- [17] **Bouvet A., Schlegel L., Loubinoux J. Freney J., Renaud F., Leclercq R., et Riegel L.** Précis de Bactériologie Clinique Streptococcaceae, 2007, pages 845-897.

- [18] **Stephan Brouwer, Timothy C. Barnett, Tania Rivera-Hernandez, Manfred Rohde and Mark J. Walker.** Streptococcus pyogenes adhesion and colonization .Germany. FEBS Letters 590 (2016) 3739–3757.
- [19] **E. Bingen.** Résistance du streptocoque du groupe A aux macrolides Resistance of Streptococcus pyogenes to macrolides. Journal de pédiatrie et de puériculture 18 (2005) 349–353.
- [20] **Khalid Testas, Samy Slimani.** Rhumatisme articulaire aigu : mise au point et perspectives. Rev Mar Rhum 2015;31:20-6.
- [21] **Ph. Bidet, S. Bonacorsi .***Streptococcus pyogenes* pathogenic factors . Archives de Pédiatrie 2014;21:s54-s61.
- [22] **Michael R.Wessels .**Capsular Polysaccharide of Group A Streptococcus.
Division of Infectious Diseases, Boston Children’s Hospital, Harvard Medical School,Boston, MA. 2019 American Society for Microbiology.
- [23] **E. Pertuiset.** Rhumatisme articulaire aigu et rhumatisme poststreptococcique.2007. 14-201-A-10.
- [24] **A L Bisno, M O Brito, and C M Collins.** Molecular basis of group A streptococcal virulence. Lancet Infect Dis 2003; 3: 191–200.
- [25] **Hannah R. Frost,1,2 Delphine Laho,1,3 Martina L. Sanderson-Smith,4 Paul Licciardi,5,6 Susan Donath,6 Nigel Curtis,6 Joseph Kado,7,8,9 James B. Dale,10,11,12 Andrew C. Steer, 1,6,13,a and Pierre R. Smeesters.** Immune Cross-Opsonization Within emm Clusters Following Group A Streptococcus Skin Infection: Broadening the Scope of Type-Specific Immunity Immunity After GAS Skin Infections • CID 2017:65 (1 November) • 1523 .
- [26] **Pauline Macheboeuf, Partho Ghosh.** Bases structurales du syndrome du choc toxique streptococcique . octobre 2011.m/s n° 10, vol. 27.

- [27] **Callum Chalmers , Adrina Hema J. Khemlani ,**
Chae Ryeong Sohn , Jacelyn Mei San Loh , Catherine (Jia-Yun) Tsai , Thomas Proft. Streptococcus pyogenes nuclease A (SpnA) mediated virulence does not exclusively depend on nuclease activity . Journal of Microbiology, Immunology and Infection (2017).
- [28] **Ann Chang, Adrina Khemlani, HaeJoo Kang and Thomas Proft.** Functional analysis of Streptococcus pyogenes nuclease A (SpnA), a novel group A streptococcal virulence. Molecular Microbiology (2011) 79(6), 1629–1642.
- [29] **P. Bidet , C. Plainvert ,C. Doit , P. Mariani-Kurkdjian, S. Bonacorsi ,A. Lepoutre , A. Bouvet , C. Poyart , E. Bingen.** Infections à Streptococcus pyogenes ou streptocoque du groupe A chez l'enfant : données du Centre national de référence (CNR) . Archives de pédiatrie 17 (2010) 201–208.
- [30] **Vanessa Granger, Luc de Chaisemartin, Sylvie Chollet-Martin.** La pêche miraculeuse des filets du neutrophile. médecine/sciences 2014 ; 30 : 544-49.
- [31] **Shannon BA, McCormick JK, Schlievert PM.** 2019. Toxins and Superantigens of Group A Streptococci. Microbiol Spectrum 7(1):GPP3-0054-2018.
- [32] **Michael G Baker , Jason Gurney, Jane Oliver, Nicole J Moreland ,**
Deborah A Williamson, Nevil Pierse , Nigel Wilson, Tony R Merriman ,
Teuila Percival, Colleen Murray, Catherine Jackson , Richard Edwards ,
Lyndie Foster Page , Florina Chan Mow, Angela Chong, Barry Gribben and
Diana Lennon Risk Factors for Acute Rheumatic Fever: Literature Review and Protocol for a Case-Control Study in New Zealand. Int. J. Environ. Res. Public Health 2019, 16, 4515.
- [33] **R.M. Zaouali , H. Drissa, R. Boussaada .** Rhumatisme articulaire aigu de l'adulte. EMC-Cardiologie Angéiologie 1 (2003) 161–176.

- [34]. **Joseph J. Ferretti • Dennis L. Stevens • Vincent A. Fischetti.** *Streptococcus pyogenes* 2017 ,Basic Biology to Clinical Manifestations.
- [35] **2007 Fédération Mondiale du Coeur Mise à jour Octobre 2008 .**Diagnostic et Prise en Charge du Rhumatisme Articulaires Aigu (RAA) et des Cardiopathies Rhumatismales Chroniques(CRC).
- [36] **Babu Muhamed a, Daniel Mutithua, Olukayode Aremu a, Liesl Zühlke a,b, Karen Sliwa.**Rheumatic fever and rheumatic heart disease: Facts and research progress in Africa. International Journal of Cardiology 295 (2019) 48–55.
- [37] **David A. Watkins, Catherine O. Johnson, Samantha M. Colquhoun, Ganesan Karthikeyan , Andrea Beaton, Gene Bukhman, M.D., Mohammed H. Forouzanfar, Christopher T. Longenecker., Bongani M. Mayosi , George A. Mensah, Bruno R. Nascimento, Antonio L.P. Ribeiro, Craig A. Sable, Andrew C. Steer, Mohsen Naghavi, Ali H. Mokdad, Christopher J.L. Murray, Theo Vos., Jonathan R. Carapetis, and Gregory A. Roth** Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990–2015 . n engl j med 377;8. 2017.
- [38] **Salim Yusuf*, Jagat Narulay, Habib Gamraz .**Can We Eliminate Rheumatic Fever and Premature Deaths From RHD? Hamilton, Ontario, Canada; New York, NY, USA; and Monastir, Tunisia. GLOBAL HEART, VOL. 12, NO. 1, 2017 3.March 2017: 3-4.
- [39] **Ph. Minodier*, R. Laporte, S. Miramont.** Épidémiologie des infections à streptocoque du groupe A dans les pays en développement .Archives de Pédiatrie 2014;21:s69-s72
- [40] **Liesl J. Zu“hlke; Andrea Beaton, Mark E. Engel Hons, Christopher T. Hugo-Hamman, Ganesan Karthikeyan, Judith M. Katzenellenbogen, Ntobeko Ntusi, Anna P. Ralph, Anita Saxena, Pierre R. Smeesters, David Watkins, Peter Zilla, Jonathan Carapetis.** Group A Streptococcus, Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Epidemiology and Clinical Considerations . Curr Treat Options Cardio Med (2017) 19: 15.

- [41] **Ganesan Karthikeyan, Luiza Guilherme** .Acute rheumatic fever .. thelancet Vol 392 July 14, 2018.
- [42] **Boglarka Remenyi, Ahmed ElGuindy, Sidney C Smith Jr, Magdi Yacoub, David R Holmes Jr.**Valvular heart disease 3 Valvular aspects of rheumatic heart disease . thelancet Vol 387 March 26, 2016.
- [43] **Rosemary Wyber, Katharine Noonan, Catherine Halkon, Stephanie Enkel, Jeffrey Cannon , Emma Haynes, Alice G Mitchell , Dawn C Bessarab, Judith M Katzenellenbogen , Daniela Bond-Smith, Rebecca Seth, Heather D’Antoine , Anna P Ralph , Asha C Bowen , Alex Brown, Jonathan R Carapetis.** Ending rheumatic heart disease in Australia: the evidence for a new approach on behalf of the END RHD CRE Investigators Collaborators. MJA2 213 (10 Suppl) .2020.
- [44] **Malcolm I. McDonald,1 Rebecca J. Towers,1 Ross M. Andrews, Norma Benger,1 Bart J. Currie,1 and Jonathan R. Carapetis** .Low Rates of Streptococcal Pharyngitis and High Rates of Pyoderma in Australian Aboriginal Communities Where Acute Rheumatic Fever Is Hyperendemic. **CID 2006:43 (15 September) • 683 .**
- [45] **Le rhumatisme articulaire aigu** .Situation sanitaire en Nouvelle - Calédonie - 2016 Le rhumatisme articulaire aigu I.2.8 . Le rapport 2016 de l’Agence Sanitaire et Sociale de la Nouvelle-Calédonie (ASS-NC).Le rhumatisme articulaire aigu I.2.8.
- [46] **Tyler Bradley-Hewitt, Chris T. Longenecker, Vuyisile Nkomo, Whitney Osborne, Craig Sable, Amy Schee , Liesl Zühlke , David Watkins and Andrea Beaton.** Trends and presentation patterns of acute rheumatic fever hospitalisations in the United States. Cambridge University Press 2019.
- [47] **Grace M. Lee and Michael R. Wessels.** Changing Epidemiology of Acute Rheumatic Fever in the United States • **CID 2006:42 (15 February) • 449.**

- [48] **Janet Gordon, Mike Kirlew Yoko Schreiber ,Raphael Saginur ,NatalieBrittany Blakelock Michelle Haavaldsrud, Christine Kennedy,Terri Farrell ,Lloyd Douglas , Len Kelly.** Acute rheumatic fever in First Nations communities in northwestern Ontario Social determinants of health “bite the heart”.Vol 61: october • octobre 2015 | Canadian Family Physician .
- [49] **Liesl Zühlke,1,2 Mariana Mirabel,3 Eloi Marijon.** Congenital heart disease and rheumatic heart disease in Africa: recent advances and current priorities . Zühlke L, et al. Heart 2013;99:1554–1561.
- [50] **Rayane Rafei, Malaik Hawli, Marwan Osman, Fouad Dabboussi, Monzer Hamze .**Distribution of *emm* types and macrolide resistance determinants among group A streptococci in the Middle East and North Africa. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* .2019.
- [51] **Asma Sriha Belguith , Afifa Koubaa Abdelkafi , Sana El Mhamdi , Manel ben fredj , Hela Abroug ,Arwa Ben Salah , Inès Bouanene , FahimaHassine , Amal Amara , Sana Bhiri , Abdelkarim Derbel , Habib Gamra , Faouzi Maatouk , Mohamed Soussi Soltani.** Rheumatic heart disease in a developing country: Incidence and trend (Monastir; Tunisia: 2000–2013). *International Journal of Cardiology* 228 (2017) 628–632.
- [52] **Abdelmalek Bouzid, Salim Chibane, Mohamed Atbi, Halima Larbi, Boukri Hamouda, Redha Djilali-Sayeh, Youcef Larabi, Tarek Hamdi, Sami Bouchenafa, Ramdan A Ould Abderrahmane.** State of rheumatic fever in Algeria. Viewpoint of a cardiac surgeon.From World Society of Cardiothoracic Surgeons 25th Anniversary Congress, Edinburgh Edinburgh, UK. 19-22 September 2015.

- [53] **P.C. Negi , Sachin Sondhi, Sanjeev Asotra, Kunal Mahajan , Ayushi Mehta** Current status of rheumatic heart disease in India .. Indian Heart Journal.2018.
- [54] **Balaji Arvind1 & Sivasubramanian Ramakrishnan.** Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Children.All India Institute of Medical Sciences, New Delhi 110029, India.
- [55] **NASSIM GHANEM FILIERE :** Epidémiologie de santé publique (FETP - MAROC) PROMOTION (2010-2012).Mémoire de fin d'études. Epidémiologie du Rhumatisme Articulaire Aigu au Maroc : Description des données de surveillance collectées entre 2000 et 2010..Juillet 2012.
- [56] **Himri Sara , Oumokhtar Bouchra, Filankembo kava Angéla, El Fakir Samira, Nzoyikorera Nehemie, Atmani Samir.** Acute rheumatic fever in children: Experience at the hospital Hassan II of Fez, Morocco. Clinical Epidemiology and Global Health.2020.
- [57] **Thèse Kenza Zniber El Mouhabbis.**Le rhumatisme articulaire aigu à l'hôpital d'enfant de Rabat, à propos de 116 cas (2014- 2016) : Rabat.2017.
- [58] **Madeleine W. Cunningham.** Molecular Mimicry, Autoimmunity and Infection: The Cross-reactive Antigens of Group A Streptococci and their Sequelae Microbiol Spectr. 2019.
- [59] **Evelyn N. Lumngwena & Sebastian Skatulla5 & Jonathan M. Blackburn & Ntobeko A. B. Ntusi .** Mechanistic implications of altered protein expression in rheumatic heart disease, LLC, part of Springer Nature 2020.
- [60] **Devinder Toor & Neha Sharma.** T cell subsets: an integral component in pathogenesis of rheumatic heart disease . Immunologic Research (2018) 66:18–30.
- [61] **Luiza Guilherme & Jorge Kalil .** Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Cellular Mechanisms Leading Autoimmune Reactivity and Disease. J Clin Immunol (2010) 30:17–23.

- [62] **Mariana Mirabel, Beatriz Ferreira, Daniel Sidi, Matthias Lachaud, Xavier Jouven1, Eloi Marijon** Rhumatisme articulaire aigu Perspectives médecine/sciences 2012 ; 28 : 633-38 .
- [63] **Oksana Boyarchuk.** Features of heritable disorders of connective tissue in children with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Reumatologia* 2020; 58/1.
- [64] **Eugenia Rullan, Leonard H. Sigal** , Rheumatic Fever .Current Rheumatology Reports 2001, 3:445–452 .Current Science Inc. ISSN 1523–3774.
- [65] **Rachel Helena Webb, Cameron Grant, Anthony Harnden** . Acute rheumatic fever *BMJ* 2015;351:h3443.
- [66] **Raakhi M. Mistry, Diana Lennon, Matthew J. Boyle, Karel Chivers, Chris Frampton, Ross Nicholson, Haemish Crawford.** Septic Arthritis and Acute Rheumatic Fever in Children: The Diagnostic Value of Serological Inflammatory Markers..*J Pediatr Orthop* 2015;35:318–322.
- [67] **Binoy Shankar, Euden Bhutia, Dinesh Kumar.** Atypical arthritis revisited: Acute rheumatic fever 2016 *Annals of Pediatric Cardiology*.
- [68] **Meira ZM, Goulart EM, Colosimo EA, Mota CC.** Long-term follow-up of rheumatic fever and predictors of severe valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* 2005;**91**:1019-22.
- [69] **Acar J, Acar C.** : Cardiopathies valvulaires acquises. 2e ed. Paris : Medecine-Sciences Flammarion ; 2000.
- [70] **PANAGIOTIS ANTIOCHOS , OLIVIER MULLER , Pr MATTHIAS KIRSCH , Dr MELISSA AGOSTINI , Prs SALAH QANADLI , ERIC EECKHOUT , PIERRE VOGT , RENÉ PRÊTRE , Drs ALAIN DELABAYS , XAVIER JEANRENAUD et PIERRE MONNEY .** L’insuffisance mitrale : mise au point en 2016 . *Rev Med Suisse* 2016 ; 12 : 1042-8 .

- [71]. **François Boustani** . L'essentiel en cardiologie .2014. SAURAMPS MEDICAL.
- [72] **Marianna Fabi , Margherita Calicchia, Angela Miniaci, Anna Balducci, Elena Tronconi, Simone Bonetti, Ilaria Frabboni , Carlotta Biagi, Gabriele Bronzetti , Andrea Pession, , Andrea Donti , and Marcello Lanari**Carditis in Acute Rheumatic Fever in a High-Income and Moderate-Risk Country, THE JOURNAL OF PEDIATRICS .Volume – 2019.
- [73] **David A. Watkins, Andrea Z. Beaton, Jonathan R. Carapetis, Ganesan Karthikeyan, Bongani M. Mayosi, Rosemary Wyber, Magdi H. Yacoub, Liesl J. Zühlke,** Rheumatic Heart Disease Worldwide JACC Scientific Expert, 2 0 1 8 : 1 3 9 7 – 4 1 6.
- [74] **Balaji Arvind & Sivasubramanian Ramakrishnan.** Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Children . The Indian Journal of Pediatrics.2020.
- [75] **Temesgen Tsega Desta1 Mulugeta Naizgi** .Simultaneous Occurrence of Sydenham Chorea with Erythema Marginatum: A Case of Rheumatic Fever Pediatric Health, Medicine and Therapeutics.2020.
- [76] **V. Brousse1,N. Bahi-Buisson, V. Lucet, A. Deloche, V. Abadie .** Acute poststreptococcal chorea: An atypical postoperative reaction following cardiac surgery for mitral valvulopathy Archives de Pe´diatrie 2009;16:1124-1128.
- [77] **Asbahr FR, Garvey MA, Snider LA, Zanetta DM, Elkis H, Swedo SE.** Obsessive compulsive symptoms among patients with Sydenham chorea. Biol Psychiatry. 2005;57:1073-1076.
- [78] **Moore DP.** Neuropsychiatric aspects of Sydenham's chorea: a comprehensive review. J Clin Psychiatry. 1996;57:407-414.
- [79] **Siham Bouchal, Ouarda Ouali, Mouhamed Faouzi Belahsen .** Exceptionally good response to sodium valproate in patients with recurrent Sydenham's chorea.2017.

- [80] **Kathleen G. Walker, Petrus J. de Vries, Dan J. Stein, Jo M. Wilmshurst.** Sydenham Chorea and PANDAS in South Africa: Review of Evidence and Recommendations for Management in Resource-Poor Countries *Journal of Child Neurology* ,2015, Vol. 30(7) 850-859.
- [81] **Mayosi B, Robertson K, Volmink J, et al.** The Drakensberg declaration on the control of rheumatic fever and rheumatic heart disease in Africa. *S Afr Med J.* 2006;96(3 pt 2):246.
- [82] **Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM.** Towards a uniform plan for the control of rheumatic fever and rheumatic heart disease in Africa—the Awareness Surveillance Advocacy Prevention (A.S. A.P.) Programme. *S Afr Med J.* 2006;96:241-245.
- [83] **Anil Kumar Singhi, ; Prashant Bobhate; Mahesh Kappanayil .** Acute Rheumatic Fever Subcutaneous Nodules and Carditis 2010 American Heart Association, Inc.
- [84] **Taryn Miller,1 Yee Aung , David Blundell, Amal Saleh Eldin Seed Ahmed Kona. Miller T, et al. BMJ .** Unusual presentation of rheumatic fever in a 3-year-old child in the UK *Case Rep* 2020;**13**:e232595.
- [85] **Rebecca J. Burke, Christopher Chang.** Diagnostic criteria of acute rheumatic fever *Autoimmunity Reviews* 13 (2014) 503–507.
- [86] **A. Gervais..** Inflammatory markers in pediatric emergency care centers . *Archives de pédiatrie* 12 (2005) 694–696
- [87] **Ayfer Gozu Pirinccioglu, Omer Alyan, Alper Akin, Goksel Kizil and Fatma Birgul Isik.** Oxidative stress parameters in children with acute rheumatic fever *Pediatrics International* (2019) 61, 962–966
- [88] **Dilek Giray and Olgu Hallioglu.** Are there any novel markers in acute rheumatic fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to- lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio Novel Indexes in Acute Rheumatic Fever? . 2020. Published by Cambridge University Press.

- [89] **Serkan F Çelik , Elif Çelik** .The neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be associated with severity of valvular involvement in patients with acute rheumatic carditis. 2018.CardioVascular Journal of Africa 29(5):1-5.
- [90] **Nihat Polat, Abdulkadir Yildiz,, Murat Yuksel, Mehmet Zihni Bilik, Mesut Aydin, Halit Acet, Mehmet Ata Akil, Mustafa Oylumlu, Hasan Kaya, Faruk Ertas, and Habib Cil.** Association of Neutrophil–Lymphocyte Ratio With the Presence and Severity of Rheumatic Mitral Valve Stenosis .Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 20(8).
- [91] **Armen Yuri Gasparyan , Lilit Ayvazyan , Ulzhan Mukanova , Marlen Yessirkepov, and George D. Kitas,** The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. 2019.39.4.345.
- [92] **Judith A. Guzman-Cottrill, Preeti Jaggi, Stanford T. Shulman.** Acute rheumatic fever: Clinical aspects and insights into pathogenesis and prevention November 2003.
- [93] **Natsuda Yokchoo , Nichaphat Patanarapeelert and Klot Patanarapeelert** The effect of group A streptococcal carrier on the epidemic model of acute rheumatic fever . Yokchoo *et al. Theoretical Biology and Medical Modelling* (2019) 16:14.
- [94] **Ruiz-Aragon J, Rodriguez Lopez R, Molina Linde JM.** Evaluation of rapid methods for detecting *Streptococcus pyogenes*. Systematic review and meta-analysis. *An Pediatr (Barc)* 2010;72:391- 402.
- [95] **J. Cohen, C. Levy, M. Chalumeau, Ph. Bidet R. Cohen** Tests de diagnostic rapide dans les angines de l'enfant .*Archives de Pédiatrie* 2014;21:s78-s83.
- [96]. **E S Sen, A V Ramanan.** How to use antistreptolysin O titre Sen ES, et al. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014;0:1–8.

- [97] **Paulina Hanson-Manful , Alana L. Whitcombe , Paul G. Young, Polly E. Atatoa Carr , Anita Bell, Alicia Didsbury, Edwin A. Mitchell , P. Rod Dunbar, Thomas Proft , Nicole J. Moreland** The novel Group A Streptococcus antigen SpnA combined with bead-based immunoassay technology improves streptococcal serology for the diagnosis of acute rheumatic fever . 0163-4453/© 2017 The British Infection Association.
- [98] **François Denis, Vincent Cattoir, Christian Martin, Marie-Cécile Ploy, Claire Poyart.** Bacteriologie Medicale: Techniques Usuelles .Elsevier Health Sciences, 2 nov. 2016
- [99] **Emmy Okello, Meghna Murali, Joselyn Rwebembera, Jenifer Atala, Asha C Bowen, Nada Harik, Gloria Kaudha, Samalie Kitooleko, Chris Longenecker, Emma Ndagire, Isaac Otim Omara, Linda Mary Oyella, Tom Parks, Jafesi Pulle, Craig Sable, Rachel Sarnacki, Elizabeth Stein, Meghan Zimmerman, Nicholas de Klerk ; Jonathan Carapetis, Andrea Beaton** .Cross-sectional study of population-specific streptococcal antibody titres in Uganda. Okello E, et al. Arch Dis Child 2020;0:1–5.
- [100] **Breno Álvares de Faria Pereira, Alinne Rodrigues Belo, Nilzio Antônio da Silva** .Rheumatic fever: update on the Jones criteria according to the American Heart Association review – 2015 . *rev bras reumatol* . 2 0 1 7; 5 7(4):364–368.
- [101] **Susan Jack, Nicole J. Moreland, Jess Meagher, Marea Fittock, Yvonne Galloway, and Anna P. Ralph** Streptococcal Serology in Acute Rheumatic Fever Patients *Findings From 2 High-income, High-burden Settings. The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 38, Number 1, January 2019.
- [102] **C. C. Blyth & P. W. Robertson.** Anti-streptococcal antibodies in the diagnosis of acute and post-streptococcal disease: streptokinase versus streptolysin O and deoxyribonuclease B . Pathology (April 2006) 38(2), pp. 152–156.

- [103] **Alana L. Whitcombe, Paulina Hanson-Manful, Susan Jack, Arlo Upton , Polly Atatoa Carr, Deborah A Williamson, Michael G. Baker, Thomas Proft , Nicole J. Moreland.** Development and evaluation of a new triplex immunoassay that detects Group A *Streptococcus* antibodies for the diagnosis of rheumatic fever. 2020 American Society for Microbiology.
- [104]. **Diana Lennon.** Acute Rheumatic Fever in Children Recognition and Treatment Department of Paediatrics, University of Auckland, Auckland, New Zealand. *Pediatr Drugs* 2004; 6 (6).
- [105] **Manish Shaw, Niraj Nirmal Pandey, Arun Sharma, Sanjiv Sharma. Shaw M, et al.** *BMJ* Pericardial calcification: an uncommon presentation of rheumatic heart disease Case Rep 2018. doi:10.1136/bcr-2018-226435.
- [106] **Yilmaz Yozgat ,Selcuk Uzun, Osman Yesilbas, Mustafa Ogur ,Kahraman Yakut, Can Yilmaz Yozgat ,Hafize Otcu Temur ,Yasin Ay .** Pulmonary Edema in the Acute Stage of Rheumatic Fever Treated with Double-Valve Replacement in a Pediatric Patient. *J Pediatr Intensive Care* 2020;9:77–80.
- [107]. **Sridharan Umapathy, Anita Saxena.** Acute rheumatic fever presenting as complete heart block: report of an adolescent case and review of literature. Umapathy S, Saxena A. *BMJ Case Rep* 2018.
- [108] **Kazuhiro Uda, Yuho Horikoshi, Masaru Miura** Prolonged PR interval in a patient with acute rheumatic fever . 2019. Oxford University Press on behalf of the Association of Physicians.
- [109] **Ferande Peters, Ganesan Karthikeyan, Jessica Abrams, Lorrein Muhwava, Liesl Zühlke.** Rheumatic heart disease: current status of diagnosis and therapy *Cardiovasc Diagn Ther* 2020;10(2):305-315.
- [110]. **Reményi, Bo, Nigel Wilson, Andrew Steer, Beatriz Ferreira, Joseph Kado, Krishna Kumar, John Lawrenson, et al.** —World Heart Federation Criteria for Echocardiographic Diagnosis of Rheumatic Heart Disease—an Evidence-Based Guideline. *Nature Reviews. Cardiology* 9, no. 5 (February 28, 2012): 297–309.

- [111] **Jennifer H. Klein, Andrea Beaton, Alison Tompsett, Justin Wiggs and Craig Sable** . Effect of anaemia on the diagnosis of rheumatic heart disease using World Heart Federation criteria .Cardiology in the Young, page 1-7. 31 Jul 2019.
- [112] **Andrea Beaton,Jonathan Carapetis** The 2015 revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever: implications for practice in low-income and middle- income countries . J. Heart Asia 2015;7:7–11.
- [113] **Jubran Alqanatish , Abdulmajeed Alfadhel ;Areej Albelali , Dhafer Alqahtani** Acute rheumatic fever diagnosis and management: Review of the global implications of the new revised diagnostic criteria with a focus on Saudi Arabia . J Saudi Heart Assoc 2019;31:273–281.
- [114] **Stephen John Bordes , Ian Victor Joseph Murray,Johansen A Sylvester.** Atypical presentation of acute rheumatic fever (ARF) in a 25-year- old woman in the Caribbean: a challenging diagnosis. Bordes SJ, et al. BMJ Case Rep 2020;13:e231888.
- [115]. **Anita P. von Dahlen. Leonardo Aceto;Gerhard Eich, Lars C. Huber; Elisabeth Weber.**Cette fièvre nous tient à cœur . SWISS MEDICAL FORUM – FORUM MÉDICAL SUISSE 2019;19(51–52):836–838.
- [116] **Ayşe Güler Eroğlu** .Update on diagnosis of acute rheumatic fever: 2015 Jones criteria . Turk Pediatri Ars 2016; 51: 1-7.
- [117] **Himanshu Pathak, Tarnya Marshall.** Post-streptococcal reactive arthritis: where are we now. BMJ Case Rep 2016.
- [118]. **Yosef Uziel, Liat Perl, Judith Barash and Philip J Hashkes ,** Post-streptococcal reactive arthritis in children: a distinct entity from acute rheumatic fever Uziel et al. Pediatric Rheumatology 2011, 9:32.

- [119] **Abdellah ElMaghraou** .Arthrite juvénile idiopathique. Presse Med.2013; 2013 Maroc. ElsevierMassonSAS.
- [120] **Jay Mehta** . **Arthrite juvénile idiopathique**. The University of Pennsylvania|The Children's Hospital of Pediatrics.2020.
- [121] **M. Lorrot , S. Dugue , C. Mallet , R. Azoulay , C. Doit, C. Vitoux ; E. Litzelmann , G. Sebag , E. Bingen, B. Ilharreborde**. Prise en charge des ostéomyélites aiguës hématogènes chez l'enfant . Archives de Pédiatrie 2012;19:74-75.
- [122] **Steven Schmitt** .Arthrite septique aiguë .University|Cleveland Clinic .janv. 2019
- [123] **B. Bader-Meunier, P. Quartier, G. Deschênes, P. Cochat ; E. Haddad, I. Koné-Paut , T. Leblanc, A.M. Prieur , R. Salomon , C. Bodemer, M. Lévy**. Childhood-onset systemic lupus erythematosus. Archives de pédiatrie 10 (2003) 147–157 .
- [124] **Gregory A. Fishbein & Michael C. Fishbein** .Mitral Valve Pathology . 2019.Springer Science+Business Media.
- [125] **Guy P. Armstrong** . Prolapsus valvulaire mitral.Auckland|Waitemata Cardiology, Auckland Valvular Disorders . 2020.
- [126] **Fabrice Camou, Marina Dijos**.Endocardite infectieuse. La revue du praticien VOL. 64.2014.
- [127] **P.C. Negi, Sachin Sondhi, Vivek Rana, Sanjay Rathoure, Ravi Kumar, Nirmal Kolte, Ritesh Kumar, Shivani Rao, Ashish Diman, Kunal Mahajan, Munish Dev, Arvind Kandoria, Neeraj Ganju, Rajeev Bhardwaj, Rajeev Merwaha, Rajesh Sharma, Sanjeev Asotra**. Prevalence, risk determinants and consequences of atrial fibrillation in rheumatic heart disease: 6 years hospital based-Himachal Pradesh- Rheumatic Fever/Rheumatic Heart Disease (HP-RF/RHD) Registry 2018. G Model IHJ 1449 No. of Pages 6.

- [128] **Anirban Gupta, Rohit Bhatia, Gautam Sharma, Kameshwar Prasad, Mamta Bhushan Singh, and Deepti Vibha.** Predictors of Ischemic Stroke in Rheumatic Heart Disease Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2015.
- [129] **John Anthony, Ayesha Osman, Mahmoud U Sani.** Valvular heart disease in pregnancy. CARDIOVASCULAR AFRICA JOURNAL OF AFRICA • Volume 27, No 2, March/April 2016. Cardiovasc J Afr 2016; 27: 111–118.
- [130]. **N. Jastrow , P. Meyer ,J. Bouchardy ,G. L. Savoldelli ,O. Irion.** Cardiopathies maternelles et grossesse : une prise en charge multidisciplinaire..Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 2070-7.
- [131]. **N.F. Benatta, D.D. Batouche, M.A. Djazouli , S.A. Zelmat , T. Merzouk , L. Hammou.** Prise en charge du rétrécissement mitral durant la grossesse au centre hospitalo-universitaire d'Oran : à propos de 83 cas ANCAAN-1184; No. of Pages 6.
- [132] **Izabela Szczygielska**1 .Rheumatic fever – new diagnostic criteria, Reumatologia 2018; 56, 1: 37–41.
- [133] **Cilliers A, Adler AJ, Saloojee H. Cilliers A, Adler AJ, Saloojee H.** Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 5. Art. No.: CD003176.
- [134] **Jean Michel Meunier.**Rhumatisme articulaire aigu(RAA)!Cardiopathie rhumatismale chronique(CRC) ! Prévention, Diagnostic, Traitement! Recommandations actuelles! (Australian guideline 2nd edition 2012).
- [135] **Sevim Şahin, ,Ali Cansu.** A New Alternative Drug With Fewer Adverse Effects in the Treatment of Sydenham Chorea: Levetiracetam Efficacy in a Child .Clin Neuropharm 2015;38: 144–146 .

- [136] **Brian L. Risavi , Erik Iszkula, Bryan Yost.** SYDENHAM'S CHOREA.The Journal of Emergency Medicine, pp. 1–3, 2019.
- [137] **Liesl J. Zühlke, Ganesan Karthikeyany .**Primary Prevention for Rheumatic Fever Progress, Obstacles, and Opportunities .Cape Town, South Africa; and New Delhi, India. GLOBAL HEART, VOL. 8, NO. 3, 2013;221-226 .
- [138] **Abhinay Sharma , Patric Nitsche-Schmitz.** Challenges to developing effective streptococcal vaccines to prevent rheumatic fever and rheumatic heart disease. 2014;4 39–54 .
- [139] **Fischetti VA.** 2019. Vaccine Approaches To Protect against Group A Streptococcal Pharyngitis. Microbiol Spectrum 7(3):GPP3- 0010-2018.
- [140] **Rajendra Tandon .**Preventing rheumatic fever: M-protein based vaccine. indian heart journal 66 (2014) 64 et 67.
- [141] **A. Al-Jazairi et al.** Guidelines for the secondary prevention of rheumatic heart disease endorsed by Saudi Pediatric Infectious Diseases Society (SPIDS). International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine xxx (2017) 1-4.
- [142] **Direction de l'épidémiologie,** service des maladies cardiovasculairesSituation épidémiologique et programme de lutte contre le rhumatisme articulaire aigu (rapport).

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 71

سنة : 2021

المستجدات التشخيصية العلاجية والوبائية للحمى الروماتيزمية الحادة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة أسماء الصبار

المزودة في 07 يونيو 1996 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الحمى الروماتيزمية؛ أمراض القلب الروماتيزمية المزمنة؛ العقدية؛
الوقاية، العلاج

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية