



# Universite de Lille – secteur Droit et Sante Faculte de Medecine Henri Warembourg Année 2018

# THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

# Utilisation du Test de Détection Rapide dans l'angine chez les moins de 3 ans : analyse de pratiques d'un cabinet de médecine générale

Présentée et soutenue publiquement le 02/10/2018 à 18h00 au pôle formation

#### Par Charlotte POLINE

**JURY** 

Président:

Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Assesseurs:

Monsieur le Docteur Rodrigue DESSEIN Monsieur le Docteur Anthony HARO Y MELGUIZO

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

# **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# **Sigles**

**ABT** Antibiothérapie

AFSSAPS Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

**AGN** Acute Glomerulonephritis

**CDR** Clinical Decision Rule

CI Confidence Interval

**EBV** Epstein-Barr Virus

**ENT** Ear, Nose and Throat

**FP** Faux Positif

GAS Group A Streptococcus

GNA Glomérulonéphrite Aiguë

**HTA** Hypertension Artérielle

**HAS** Haute Autorité de Santé

**HSV** Herpès Simplex Virus

**LDD** Long Duration Disease

MNI Mononucléose Infectieuse

**NET** Neutrophil Extracellular Trap

NSAIDs Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

OMA Otite Moyenne Aiguë

OR Odd Ratio

**ORL** Oto-Rhino-Laryngologie

PNN Polynucléaire neutrophile

RAA Rhumatisme Articulaire Aigu

**RADT** Rapid Antigen Detection Test

RDC Règle de décision clinique

**RPC** Recommandation des Pratiques Cliniques

RR Risk Ratio

**RVN** Rapport de vraisemblance négatif

**RVP** Rapport de vraisemblance positif

**SCTS** Syndrome du Choc Toxique Streptococcique

SD Standard Deviation

SGA Streptocoque du Groupe A

SIC Streptococcal Inhibitor of Complement SLO Streptolysine O Streptolysine S SLS Streptococcal Pyrogenic Exotoxin SPE Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française SPILF Sphincter Supérieur Œsophagien SSO Test de Détection Rapide **TDR** Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type **UCNT** VADS Voies Aériennes Digestives Supérieures **VPN** Valeur Prédictive Négative

# **Sommaire**

A۷	ertiss	eme	ent	2		
Re	merci	eme	ents	3		
Sig	les			13		
So	mmai	re		16		
Pré	eambi	ule .		19		
Introduction						
1	Rap	pel	s anatomiques	20		
1	1.1	Le p	pharynx	20		
	1.1.	1	Le rhinopharynx	22		
	1.1.	2	L'oropharynx	23		
	1.1.	3	L'hypopharynx	23		
1	1.2	La d	cavité buccale	24		
1	1.3	L'ar	nneau lymphatique de Waldeyer	24		
2	Rap	pel	s physiologiques	26		
2	2.1	Les	rôles fonctionnels du pharynx	26		
	2.1.	1	La déglutition	26		
	2.1.	2	La respiration	27		
	2.1.	3	La phonation	28		
	2.1.	4	L'audition	28		
2	2.2	Le r	ôle immunitaire du pharynx et des amygdales	28		
	2.2.	1	Le processus immunitaire	29		
	2.2.	2	Immunisation normale de l'enfant	29		
	2.2.	3	Immunisation difficile de l'enfant	29		
3	Prin	cipa	ales pathologies du pharynx	31		
3	3.1	Les	pathologies infectieuses	31		
	3.1.	1	Les angines	31		
	3.1.	2	Les complications locorégionales des angines	37		
3	3.2	Les	pathologies inflammatoires	40		
	3.2.	1	Pharyngite chronique	40		
	3.2.	2	Amylose pharyngée	41		

3	3.3 L	es pathologies cancéreuses	42			
	3.3.1	Épidémiologie des cancers du pharynx	42			
	3.3.2	Cancer du rhinopharynx	43			
	3.3.3	Cancer de l'oropharynx	44			
	3.3.4	Cancer de l'hypopharynx	45			
4	Le S	treptocoque du groupe A (SGA)	46			
4	1.1 C	Caractéristiques générales du SGA	46			
	4.1.1	Caractéristiques microbiologiques	46			
	4.1.2	Physiopathologie des infections à SGA	47			
	4.1.3	Mode de transmission et facteurs de risque	53			
2	1.2 N	lanifestations cliniques des infections à SGA	54			
	4.2.1	Le portage sain	55			
	4.2.2	Les infections bénignes	56			
	4.2.3	Les infections invasives	57			
	4.2.4	Les pathologies post-streptococciques	58			
4	1.3 C	iagnostic biologique d'une angine à SGA	61			
	4.3.1	Score clinique	61			
	4.3.2	Le Test de Détection Rapide	62			
	4.3.3	Examen de référence	64			
	4.3.4	Valeurs du test	64			
	4.3.5	Forces et faiblesses du TDR	65			
5	Angiı	ne à SGA	67			
5	5.1 C	Pescription épidémiologique	67			
5	5.2 D	Description chronologique	68			
5	5.3 C	Description clinique	68			
	5.3.1	Symptômes cliniques	68			
	5.3.2	Angine virale versus angine bactérienne	69			
	5.3.3	Examen clinique	69			
5	5.4 F	Recommandations pratiques	70			
	5.4.1	Dépistage	70			
	5.4.2	Thérapeutique	71			
	5.4.3	Les recommandations dans les autres pays	73			
6	S Objectifs					
Ab	bstract en anglais76					

1		Intr	oduction	76	
2	Material & methods				
3	Results				
4		Cor	nclusion	77	
Α	rtic	le e	en anglais	78	
1		Intr	oduction	78	
2		Me	thods	81	
	2.	1	Database	81	
	2.2	2	Study Design	81	
	2.3	3	Statistical Analysis	83	
3		Res	sults	83	
	3.	1	Consultations for sore throat	83	
	3.2	2	Complications of GAS under 3 years old	87	
	3.3	3	Cases of ARF	89	
4		Dis	cussion	89	
5		Cor	nclusion	93	
D	isc	uss	ion en français	94	
С	Conclusion				
L	iste des tables				
L	Liste des figures				
R	Références				
٨	Annoyoo				

# **Préambule**

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale.
   Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon<sup>1</sup>.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

19

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

# Introduction

## 1 Rappels anatomiques

#### 1.1 Le pharynx

Communément appelé « gorge », le pharynx est un conduit musculo-membraneux en forme d'entonnoir d'une longueur de 15 centimètres [1]. Il constitue la paroi postérieure des cavités buccales et nasales et est situé en avant des vertèbres cervicales [2].

Le pharynx correspond au vestibule qui fait communiquer bouche et œsophage d'une part, fosses nasales et larynx d'autre part. La disposition de ces différents éléments permet le croisement des voies aériennes et des voies digestives [2]. L'air traverse le pharynx sur toute sa longueur alors que la nourriture le traverse uniquement dans sa partie inférieure [3].

Il est décrit trois étages au niveau du pharynx [2] (Figure 1 et Figure 2) :

- Étage supérieur ou « rhinopharynx », qui communique avec l'oreille moyenne,
- Étage moyen ou « oropharynx » où s'ouvre la cavité buccale,
- Étage inférieur ou « hypopharynx » qui communique avec l'œsophage et est situé en arrière du larynx.

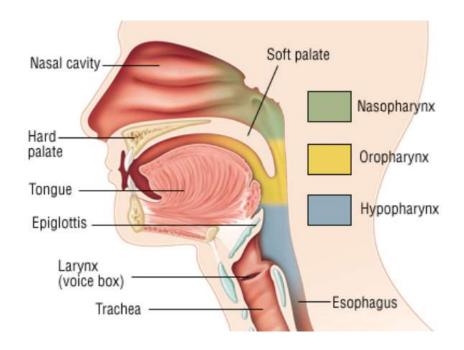


Figure 1 : Coupe transverse, visualisation des trois étages du pharynx (d'après [4])

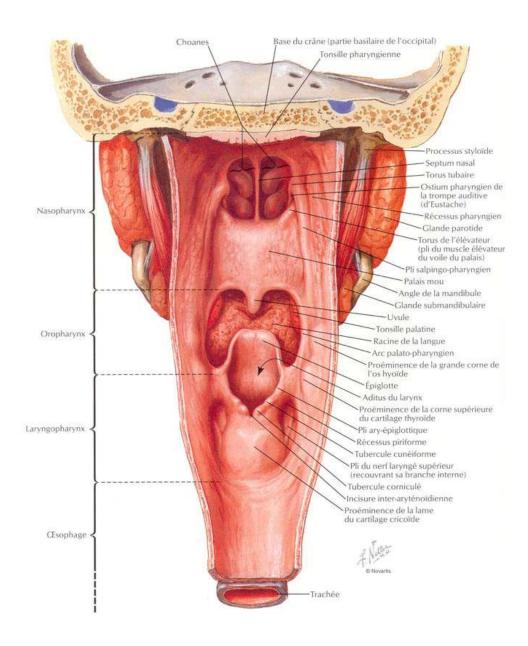


Figure 2 : Vue postérieur d'un pharynx ouvert (d'après [5])

#### 1.1.1 Le rhinopharynx

Le rhinopharynx, encore appelé nasopharynx, est la partie supérieure du pharynx. Celle-ci est composée de différentes parois dont la paroi antérieure, qui est notamment constituée par les orifices des choanes et les parois latérales qui présentent les orifices des trompes d'Eustache [2]. La paroi postérieure fait face au corps de l'os sphénoïde [2].

La trompe d'Eustache relie l'oreille moyenne au nasopharynx et aide à l'équilibre des pressions de chaque côté de la membrane tympanique [1]. La partie cartilagineuse de la trompe auditive est normalement fermée, sauf pendant la déglutition et le bâillement [1].

#### 1.1.2 L'oropharynx

L'oropharynx s'étend entre le bord libre du voile en haut et l'os hyoïde en bas, on y distingue quatre parois [2] :

- La paroi antérieure est orificielle, elle est délimitée par la voûte palatine et plus bas par la base de la langue,
- La paroi postérieure répond à l'atlas, l'axis et la troisième vertèbre cervicale,
- Les parois latérales sont réduites à deux gouttières, dans lesquelles sont attachées les fosses amygdaliennes, limitées essentiellement par les deux piliers du voile et dont la partie supérieure est occupée par les amygdales palatines.

L'oropharynx correspond au lieu de rencontre des voies aériennes et digestives.

#### 1.1.3 L'hypopharynx

L'hypopharynx, également appelé laryngopharynx, a une forme évasée se rétrécissant jusqu'à l'extrémité supérieure de l'œsophage. La paroi antérieure est constituée par l'épiglotte, l'orifice pharyngé du larynx et la face postérieure du cartilage cricoïde. La paroi postérieure répond aux 4ème, 5ème et 6ème vertèbres cervicales. Les parois latérales forment les gouttières pharyngolaryngées [2].

#### 1.2 La cavité buccale

La cavité buccale est composée, extérieurement, par la lèvre supérieure et la lèvre inférieure et, intérieurement, par le plancher de la bouche, les deux tiers antérieurs de la langue mobile, la face interne des joues, les gencives et le palais dur [6] (Figure 3). L'inspection endo-buccale permet l'observation directe de l'oropharynx, seule partie visible du pharynx sans instrumentalisation spécialisée.

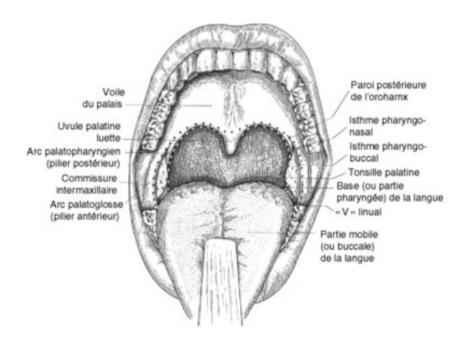


Figure 3 : Cavité buccale (d'après [7])

#### 1.3 L'anneau lymphatique de Waldeyer

L'anneau ou grand cercle lymphatique de Waldeyer est disposé à l'entrée des Voies Aéro-Digestives Supérieures (VADS), il s'agit d'un réseau de formations lymphoïdes placé en sentinelle à l'entrée de l'organisme [8]. Il représente une partie importante du système lymphoïde périphérique, avec les ganglions lymphatiques, la rate et les formations lymphoïdes du tube digestif.

Il est constitué essentiellement par [9] (Figure 4):

- Les amygdales pharyngées de Luschka (ou tonsilles pharyngiennes): elles se situent au niveau du rhinopharynx. Celles-ci croissent rapidement après la naissance jusqu'à l'âge de 4 ans puis régressent ensuite pour disparaître à l'âge de 12 ans. Les amygdales pharyngées sont plus connues, en cas d'hypertrophie, sous le nom de « végétations adénoïdes »,
- Les amygdales palatines (ou tonsilles palatines): ce sont les formations lymphoïdes paires et symétriques que l'on peut observer à l'examen de l'isthme du gosier. Dans le langage courant, ce sont celles qui sont communément appelées « amygdales ». Elles sont contenues dans la loge amygdalienne située entre le pilier antérieur et le pilier postérieur du voile. Les amygdales palatines atteignent leur plus gros volume à la puberté, puis régressent et s'atrophient lors du vieillissement,
- Les amygdales linguales (ou tonsilles linguales) : elles se situent au niveau de la base de la langue.

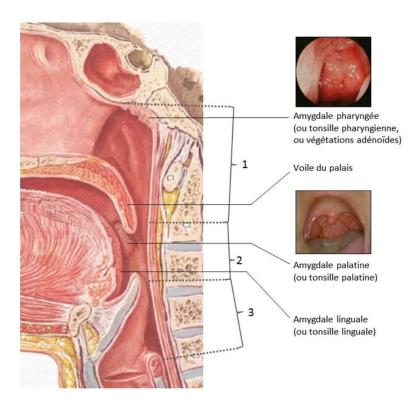


Figure 4 : Coupe sagittale du pharynx (d'après [4])

D'un point de vue anatomique, l'amygdale n'est qu'une portion de la muqueuse buccopharyngienne, plissée sur elle-même, dont la couche profonde s'est transformée en organe lymphoïde [9].

#### 2 Rappels physiologiques

#### 2.1 Les rôles fonctionnels du pharynx

Le rôle du pharynx est complexe et englobe plusieurs fonctions essentielles.

#### 2.1.1 La déglutition

Avant qu'elle ne passe de la bouche aux autres organes, la nourriture est compactée par la langue en un bol alimentaire, puis avalée. La déglutition est un processus complexe résultant de l'activité coordonnée de plus de 20 groupes musculaires

différents. Elle se produit en deux étapes : l'étape orale et l'étape pharyngoœsophagienne [11].

L'étape orale est volontaire et se déroule dans la bouche : le bout de la langue se place contre le palais mou puis la contraction de la langue permet de pousser le bol alimentaire dans l'oropharynx. Lorsqu'elle parvient dans le pharynx, la nourriture stimule des récepteurs tactiles et échappe à notre maîtrise ; son mouvement dépend alors uniquement de l'activité réflexe involontaire [11] (Figure 5).

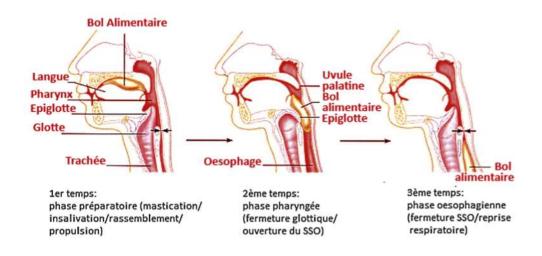


Figure 5 : Processus de déglutition (d'après [12])

Afin d'empêcher le passage du bol alimentaire dans les voies aériennes, la luette et l'épiglotte vont respectivement fermer l'accès aux fosses nasales et au larynx [2]. Ainsi, lors de la déglutition, la respiration est momentanément inhibée [11].

#### 2.1.2 La respiration

Pendant la respiration nasale, le pharynx est immobile et permet le passage de l'air des fosses nasales au larynx [2]. Par ailleurs, le voile du palais se relève au cours de la respiration buccale [2].

#### 2.1.3 La phonation

La phonation correspond à l'expulsion intermittente d'air, du fait de l'ouverture et de la fermeture de la glotte.

Ce sont les variations de la longueur et de la tension des plis vocaux qui se situent au niveau du larynx qui détermineront la hauteur des sons [11]. Cependant la qualité perçue de la voix dépend de l'action coordonnée d'autres structures, notamment :

- du pharynx, qui, sur toute sa longueur et à l'instar d'une caisse de résonnance,
   va amplifier et réhausser le timbre [11],
- du voile qui a un rôle actif en excluant ou non les fosses nasales [2].

En outre, l'élocution implique que nous « façonnions » les sons en des consonnes et en des voyelles reconnaissables au moyen des muscles du pharynx, de la langue, du palais mou et des lèvres [11].

#### 2.1.4 L'audition

Le pharynx est relié à la caisse du tympan par la trompe d'Eustache et permet d'aérer l'oreille moyenne [2].

#### 2.2 Le rôle immunitaire du pharynx et des amygdales

L'immunité se construit d'abord dans le pharynx. Celui-ci correspond à la première frontière entre l'organisme et l'écosystème.

Le tissu lymphoïde, abondant dans cette région, se trouve au contact des agents infectieux aériens : d'abord au niveau du rhinopharynx lors des deux premières années de vie, puis au niveau de l'oropharynx quand le jeune enfant passe d'une respiration exclusivement nasale à une respiration mixte (nasale et buccale) [9].

#### 2.2.1 Le processus immunitaire

Les phagocytes et les mastocytes jouent un rôle dans la présentation antigénique. Ils expriment à leur surface des récepteurs reconnaissant les motifs moléculaires associés aux pathogènes. Les germes piégés dans les cryptes constituent une flore tolérée. En cas de nouvelle agression, l'inflammation est la première réponse du tissu lymphoïde. Elle est induite par les facteurs chimiques relargués par les cellules détruites : histamine, bradykinine, sérotonine, leucotriènes et prostaglandines. Il apparaît alors de la chaleur, de la rougeur, de la douleur et un gonflement. Une cascade biochimique par le biais du complément fixe les pathogènes pour aider à leur phagocytose. La dissémination du germe est alors bloquée. Il y a ensuite activation de l'immunité adaptative avec mise en place d'une réponse mémoire (lymphocytes T et B) [9].

#### 2.2.2 Immunisation normale de l'enfant

Le nourrisson naît avec un capital immunitaire suffisant qui lui est donné par la mère. Cette résistance aux infections s'estompe progressivement jusqu'à atteindre la période critique du 6ème mois où la sienne commence tout juste à se former. Puis ce capital se reconstitue progressivement pour redevenir équivalent à celui d'un adulte lorsque l'enfant atteint l'âge de 7 ans. La période de fragilité maximale s'étend du 6ème au 18ème mois [9].

#### 2.2.3 Immunisation difficile de l'enfant

Chez de nombreux enfants, l'immunisation se fait de façon « bruyante ». L'hyperplasie lymphoïde se manifeste en général entre 3 et 5 ans.

#### 2.2.3.1 Végétations adénoïdes

L'hyperplasie de l'amygdale pharyngée, ou végétations adénoïdes, est la conséquence de rhinopharyngites à répétition (Figure 6). La respiration buccale provoquée par l'obstruction rhinopharyngée déplace alors le « théâtre des infections » du cavum à l'oropharynx avec manifestations itératives au niveau des amygdales palatines [9].

Les végétations adénoïdes se développent dans une cavité aux parois osseuses inextensibles dans laquelle débouchent les deux trompes d'Eustache [9]. Ainsi les principaux signes cliniques sont d'origine oto-rhino-laryngologique (ORL) : tympans rétractés, surdité ou otite séro-muqueuse.

Le diagnostic et l'indication d'une adénoïdectomie reposent donc sur l'association de ces symptômes auditifs. D'autres signes peuvent également compléter le tableau clinique : obstruction nasale permanente, y compris l'été (l'enfant respire la bouche ouverte) et rhinorrhée postérieure muco-purulente entraînant laryngites et laryngo-trachéo-bronchites à répétition [9].



Figure 6 : Végétations adénoïdes vues à l'optique passée par la fosse nasale droite (d'après [9])

#### **2.2.3.2** Hypertrophie des amygdales palatines

À partir de 4 à 5 ans, c'est l'âge des angines à répétition. L'indication de l'amygdalectomie est proposée quand l'enfant a fait plus de quatre angines dans l'année précédente. En l'absence d'angines, elle est également justifiée en cas d'hypertrophie obstructive se manifestant par des troubles du sommeil associés à un défaut de concentration diurne [9].

#### 3 Principales pathologies du pharynx

#### 3.1 Les pathologies infectieuses

#### 3.1.1 Les angines

#### 3.1.1.1 Définition

Le terme « d'angine » désigne une inflammation d'origine infectieuse des amygdales palatines, alors que le terme de « pharyngite » est plus large et désigne une inflammation diffuse de l'oropharynx. Cette subtilité est plus théorique que réelle puisque toute angine est accompagnée d'une pharyngite, le terme pharyngite ayant, dans l'inconscient collectif médical, une connotation virale [8].

#### 3.1.1.2 Aspects macroscopiques

Cinq aspects d'angine sont classiquement décrits, ils sont listés ci-après.

#### 3.1.1.2.1 Angine érythémateuse

L'angine érythémateuse est l'aspect clinique le plus fréquemment observé. Dans ce cas, les amygdales et le pharynx sont congestifs [10] (Figure 7).



Figure 7 : Angine érythémateuse (d'après [13])

#### 3.1.1.2.2 Angine érythémato-pultacée :

Les amygdales congestives sont recouvertes d'un enduit purulent plus ou moins abondant qui se détache facilement de la surface de l'amygdale [10] (Figure 8).



Figure 8 : Angine érythémato-pultacée (d'après [13])

Les agents responsables de ces deux formes cliniques sont à 80% des virus. Les virus les plus fréquemment incriminés sont le rhinovirus, le coronavirus, les virus influenzae A et B et para influenzae [14].

Dans 20% des cas, il s'agit d'une infection bactérienne impliquant le plus souvent le Streptocoque β hémolytique du Groupe A (SGA) [15]. Les streptocoques du groupe C

ou G ainsi que *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* peuvent également être incriminés [16].

Les signes cliniques et les symptômes des patients ayant une angine virale ou une angine bactérienne à streptocoque sont généralement similaires (fièvre, odynophagie, aspect inflammatoire de l'oropharynx) [10], aucun d'entre eux ne peut les distinguer clairement [17].

#### 3.1.1.2.3 Angine vésiculeuse :

Le pharynx inflammatoire présente dans ce cas des vésicules [10] (Figure 9).



Figure 9 : Angine vésiculeuse (d'après [13])

La présence d'une angine vésiculeuse doit faire suspecter une primo-infection herpétique (à HSV-1 (*Herpes simplex virus*) le plus souvent, rarement à HSV-2) lorsque les vésicules sont diffuses dans la cavité buccale et évoluent pour former des vésicules confluentes[8].

Un zona du IX peut également être évoqué s'il existe des vésicules strictement unilatérales sur le voile [8].

Enfin, les angines vésiculeuses peuvent également être dues aux virus Coxsackie A, on parle « d'herpangines ». Celles-ci ne sont classiquement observées que chez les enfants [8]. Elles sont fréquentes entre 3 mois et 16 ans et sont marquées par un syndrome grippal, une pharyngite vésiculeuse prédominante sur le voile du palais, laissant parfois la place à des ulcérations aphtoïdes. [18] (Figure 10).



Figure 10 : Lésions palatines d'herpangine (d'après [19])

Devant l'association d'un énanthème avec présence de vésicules de petite taille de toute la cavité buccale et de la langue, et d'une éruption cutanée des espaces interdigitaux palmoplantaires transitoire, le syndrome « pied-main-bouche » doit être évoqué. Celui-ci est principalement causé par le virus Coxsackie A 16 [18].

#### 3.1.1.2.4 Angine pseudomembraneuse :

L'amygdale est recouverte de fausses membranes (Figure 11). Dans ce cas, une mononucléose infectieuse ou une diphtérie doivent être évoquées [10].



Figure 11 : Angine pseudo-membraneuse (d'après [13])

La mononucléose infectieuse (MNI) est l'une des infections les plus couramment observées au cours de l'adolescence. Elle est due à un virus de la famille des Herpès, le virus d'Epstein-Barr (EBV) qui infecte et se réplique dans les cellules épithéliales et les lymphocytes B, il peut rester quiescent dans les lymphocytes B. La primo-infection par le virus EBV survient d'autant plus tôt que les conditions socio-économiques sont précaires. Elle peut être observée à 5 ans dans les pays défavorisés et jusqu'à 30 ans dans les pays industrialisés. Cette primo-infection est le plus souvent asymptomatique chez l'enfant alors qu'elle est symptomatique, le plus souvent sous la forme d'une mononucléose infectieuse, chez la moitié des adolescents et des adultes jeunes. L'incubation est de 4 à 6 semaines ; le début de la maladie se traduit par une asthénie et une fièvre puis une angine qui est classiquement érythémato-pultacée mais parfois pseudo-membraneuse, et qui, dans ce cas, doit faire discuter le diagnostic différentiel de diphtérie. L'angine de la MNI diffère de l'angine diphtérique par le respect de la luette et l'absence de signes toxiniques [8].

L'angine diphtérique est une infection due à un bacille à Gram positif : *Clostridium diphteriae*. La vaccination est généralisée en France depuis 1945, la maladie y est devenue exceptionnelle. Cependant, des cas sont encore observés en ex-URSS et en Afrique du Nord. La diphtérie doit être suspectée devant une angine pseudo-

membraneuse chez un patient en provenance d'une zone d'endémie ou chez un sujet aux conditions de vie précaire, surtout si la vaccination n'est pas à jour. L'angine est caractérisée à la période d'état par l'extension rapide des fausses membranes bilatérales engainant la luette [8].

#### 3.1.1.2.5 Angine ulcéreuse :

L'amygdale présente une zone d'ulcération. Une angine ulcérée doit faire évoquer une angine de Vincent; cependant en cas d'atteinte bilatérale, il faut éliminer de façon prioritaire une pathologie hématologique (agranulocytose, hémopathies) [8].

L'angine de Vincent est une infection due à des germes anaérobies. Elle est responsable d'une angine unilatérale, très douloureuse, avec une ulcération nécrotique de l'amygdale (Figure 12).



Figure 12 : Angine ulcéro-nécrotique (d'après [13])

L'angine de Vincent est classiquement rencontrée chez des sujets dont l'hygiène bucco-dentaire est mauvaise et est attribuée à l'association fuso-spirillaire (Fusobacterium spp. et un spirochète Borrelia vincentii) [8].

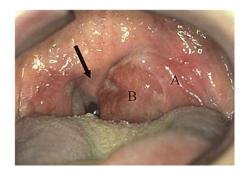
Enfin, l'angine ulcérée peut correspondre à un chancre syphilitique, il faut l'évoquer chez tout sujet à risque d'infection sexuellement transmissible. L'érosion superficielle de l'ulcération, recouverte d'un enduit diphtéroïde, est moins profonde que dans l'angine de Vincent, et les bords sont légèrement cartonnés. L'adénopathie satellite est très constante. Cependant, l'aspect clinique peut prendre l'apparence d'un processus tumoral ou d'un phlegmon. Aussi faut-il rechercher l'induration ligneuse de l'amygdale au palper protégé, réaliser un prélèvement de gorge avec examen à l'ultramicroscope afin de mettre en évidence le *Treponema pallidum*, ainsi qu'une sérologie (TPHA-VDRL) pour corroborer le diagnostic [20].

#### 3.1.2 Les complications locorégionales des angines

Cette section présente les complications locorégionales des angines bactériennes. En outre, les angines à Streptocoque peuvent engendrer des complications générales, qui seront détaillées plus bas dans la section relative à ces bactéries.

#### 3.1.2.1 Phlegmon péri-amygdalien

Il s'agit d'une collection péri-amygdalienne (et non intra-amygdalienne). Dans la plupart des cas, le phlegmon péri-amygdalien fait suite à une angine qui évolue depuis quelques jours. Les douleurs, qui étaient initialement bilatérales, se latéralisent puis une hypersalivation apparaît secondairement. L'examen clinique est difficile car il existe un trismus. Dans ce cas, il est observé une tuméfaction unilatérale rouge vif et vernissée, occupant tout le pilier antérieur et recouvrant l'amygdale qui n'est plus visible. La luette est quadruplée de volume et prend un aspect cedémateux en « battant de cloche » [9] (Figure 13).



A: Phlegmon

B : Amygdale gauche refoulée en dedans

Flèche noire : Luette déviée au-delà de la ligne médiane

Figure 13 : Phlegmon péri-amygdalien gauche (d'après [10])

Les seuls facteurs de risque identifiés des phlegmons sont : le tabac, le sexe masculin et l'âge compris entre 20 et 40 ans (les sujets hommes fumeurs de cette tranche d'âge ont 13 fois plus de risque de développer un phlegmon que les femmes non fumeuses d'une autre tranche d'âge) [21].

L'association des trois signes : œdème de la luette, élargissement du pilier antérieur et trismus, indique la réalisation d'une ponction et d'une incision en plein centre de la voussure. L'antibiothérapie de première intention est l'association amoxicilline-acide clavulanique [9].

Les phlegmons péri-amygdaliens récidivent dans 10 à 20% des cas, c'est alors une indication à l'amygdalectomie [9].

#### 3.1.2.2 Adénite cervicale

L'adénite aiguë commence par de la fièvre et des cervicalgies. À la palpation, il existe une adénopathie cervicale jugulo-digastrique de grande taille dépassant 20 mm de diamètre, apparue dans les deux semaines précédentes.

Au stade initial, l'inflammation est limitée. Secondairement, l'adénopathie se ramollit : cela correspond à la présence d'une nécrose purulente en son centre. L'inflammation

s'étend ensuite au tissu de voisinage en passant par le stade de collection (Figure 14) puis par celui de fistulisation à la peau [9].



Figure 14: Adénophlegmon cervical gauche (d'après [10])

#### 3.1.2.3 Adénites rétro-pharyngées et rétro-styliennes

Elles s'observent le plus souvent chez l'enfant, car les ganglions rétro-pharyngés et rétro-styliens régressent habituellement vers l'âge de 7 ans.

Comme pour toute adénite, l'histoire naturelle passe par les stades d'adénophlegmon pré-suppuratif puis collecté. Que la localisation soit rétro-pharyngée ou rétro-stylienne, il existe un torticolis par inflammation de la lame prévertébrale du fascia cervical [9].

#### 3.1.2.4 Cellulite cervicale profonde

Devant une pharyngite, une cellulite cervicale profonde doit être soupçonnée lorsqu'il existe un enrichissement rapide du tableau clinique : trismus, torticolis, limitation des mouvements latéraux du cou. La palpation peut détecter une crépitation sous-cutanée [9].

Les cellulites cervicales profondes engagent le pronostic vital, soit du fait de la sévérité de l'atteinte générale (infection sévère, choc septique, syndrome de défaillance multiviscérale), soit du fait de l'extension médiastinale du processus infectieux :

défaillance respiratoire par obstruction des voies aériennes, médiastinite, pleurésie purulente, péricardite avec risque de tamponnade [9]. Il s'agit d'une situation d'urgence vitale.

#### 3.2 Les pathologies inflammatoires

#### 3.2.1 Pharyngite chronique

Les pharyngites chroniques, sont également appelées « amygdalites chroniques » ou « amygdalites cryptiques caséeuses ».

#### 3.2.1.1 Chez l'enfant

La pharyngite chronique est secondaire à une perturbation immunologique locale au cours des premières années de la vie et peut être favorisée par une antibiothérapie abusive. Elle se manifeste cliniquement par des angines à répétition avec des adénopathies importantes et une asthénie durable. Cette pathologie est marquée par la persistance entre les différents épisodes d'angines [10] :

- d'un état inflammatoire des amygdales, celles-ci peuvent être dures, atrophiques ou molles, donnant issue à leur pression à un liquide trouble ou purulent,
- d'un syndrome biologique inflammatoire,
- de ganglions cervicaux sous-angulo-maxillaires chroniques.

L'évolution est désespérément chronique, entraînant une gêne au développement staturo-pondéral, un retard scolaire par absentéisme, favorisant les complications locorégionales (naso-sinusiennes, otitiques, trachéobronchiques) ou générales.

L'antibiothérapie n'a que peu d'efficacité. Une amygdalectomie peut dans ce cas être proposée [10].

#### 3.2.1.2 Chez l'adulte

Chez l'adulte, elle se caractérise par une réaction fibro-cicatricielle importante des amygdales. La symptomatologie locale, habituellement modérée, se traduit chez un sujet volontiers anxieux et cancérophobe, par une dysphagie unilatérale intermittente avec otalgie, une mauvaise haleine, des crachats de fragments caséeux fétides et une toux irritative. Il n'y a pas de signes infectieux généraux. À l'examen, les amygdales sont petites et enchatonnées dans les piliers. Elles sont le sièges de cryptes emplies de caséum, de noyaux cicatriciels retrouvés à la palpation et de kystes jaunâtres par occlusion de cryptes. L'évolution est chronique, mais le plus souvent bénigne. La recherche et la prise en charge d'un reflux acide pharyngolaryngé peuvent améliorer l'évolution [8,10]. Des complications locales (abcès intra-amygdalien, phlegmon périamygdalien) ou générales peuvent cependant survenir. Le traitement est souvent fait de petits moyens locaux : gargarismes, pulvérisation superficielle au laser, utilisation de radiofréquence, cryothérapie. L'amygdalectomie est indiquée en cas de complications [10].

#### 3.2.2 Amylose pharyngée

L'amylose est une cause rare de tumeur bénigne dont la fréquence peut être estimée entre 0,2% et 1,2% avec une prépondérance masculine survenant entre 40 et 60 ans. Les amyloses sont des maladies liées au dépôt extracellulaire, dans différents organes, d'une substance amorphe, la substance amyloïde, constituée à partir de différents précurseurs protéiques [22].

Par ailleurs, c'est l'amylose laryngée qui représente la localisation la plus fréquente de l'amylose des voies aérodigestives supérieures, viennent ensuite la cavité orale puis le pharynx [22].

L'amylose pharyngée se révèle la plupart du temps par une dysphonie, alors que l'amylose laryngée se manifeste principalement par une dyspnée inspiratoire [23].

La découverte d'une amylose des voies aériennes supérieures doit faire rechercher une éventuelle extension systémique et la réalisation d'un bilan complet [22].

Le diagnostic repose sur les résultats anatomopathologiques avec présence d'une substance éosinophile anhiste craquelée se colorant en rouge par le rouge Congo avec biréfringence dichroïque jaune vert en lumière polarisée évoquant l'aspect amyloïde [22].

Le traitement consiste en une exérèse chirurgicale le plus souvent par voie endoscopique au Laser mais les récidives sont fréquentes [22].

#### 3.3 Les pathologies cancéreuses

#### 3.3.1 Épidémiologie des cancers du pharynx

Le cancer du rhinopharynx atteint le plus souvent des sujets d'Asie du Sud-Est ou nord-africains. Il est dû à un facteur viral : l'EBV. Il s'agit d'un carcinome indifférencié (UCNT : Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type) [24].

Les cancers de l'hypopharynx et de l'oropharynx frappent essentiellement l'homme (95% des cas), le pic de fréquence se situe entre 45 et 70 ans. Ils sont dus essentiellement à l'association de deux substances cancérigènes : tabac et alcool et il s'agit le plus souvent de carcinomes épidermoïdes. Il faut toujours rechercher un

cancer associé : synchrone (surtout cancer de l'œsophage, du poumon ou autre cancer des VADS), mais aussi secondaire ou métachrone (plus de 20% des patients font un deuxième cancer des VADS et 10% un cancer bronchique) [24].

Enfin, les lymphomes malins non hodgkiniens de l'amygdale représentent 50% des lymphomes malins des VADS. Ils sont observés à tout âge, avec un maximum de fréquence à 60 ans. L'influence des facteur locaux n'est pas évidente [24].

#### 3.3.2 Cancer du rhinopharynx

Il existe quatre syndromes qui, lorsqu'ils sont associés (dans 2/3 des cas), permettent un diagnostic aisé [24] (Figure 15) :

- Symptômes cervicaux (50 à 90% des cas) : adénopathie de topographie haute et postérieure, rétro-mandibulaire et sous-mastoïdienne, souvent bilatérale.
- Symptômes otologiques (25% des cas) qui traduisent une obstruction tubaire unilatérale : hypoacousie de transmission, autophonie, bourdonnements.
- Symptômes rhinologiques (20% des cas) : obstruction nasale, épistaxis.
- Symptômes neurologiques (10 à 15% des cas): névralgies, céphalées persistantes ou paralysies oculomotrices.

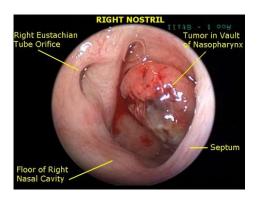


Figure 15 : Carcinome nasopharyngé, visible en rhinoscopie (d'après [25])

#### 3.3.3 Cancer de l'oropharynx

Le cancer de l'amygdale est fréquent (15% des cancers ORL). Il s'agit essentiellement de carcinomes (85 à 90%), les lymphomes malins se voient dans 10 à 15% des cas du fait de la richesse de cet organe en formations lymphoïdes [24].

#### 3.3.3.1 Carcinome de l'amygdale

Les signes d'appels peuvent être discrets, le patient peut présenter une gêne pharyngée unilatérale apparaissant à la déglutition ou une adénopathie sous-angulo-maxillaire, dure et plus ou moins fixée, le plus souvent indolore [24].

C'est le seul cancer du pharynx qui peut être visualisé à l'inspection directe (Figure 16).

L'examen clinique peut mettre en évidence, au niveau de la loge amygdalienne, une tumeur bourgeonnante ulcérée avec infiltration profonde, saignant au contact, indurée au toucher [24].



Figure 16 : Cancer de l'amygdale gauche (d'après [26])

#### 3.3.3.2 Lymphome de l'amygdale

Le diagnostic est évoqué devant une hypertrophie unilatérale d'une amygdale, quelque fois d'aspect pseudo-phlegmoneux, avec une gêne pharyngée et une voix étouffée. Une adénopathie cervicale peut être révélatrice ou concomitante, en général ferme et mobile [24].

#### 3.3.4 Cancer de l'hypopharynx

Les signes d'appel classiques sont : une gêne pharyngée latéralisée, puis une dysphagie haute progressive, une otalgie réflexe unilatérale, ou une adénopathie cervicale moyenne unilatérale qui est révélatrice dans un tiers des cas [24].

Ce sont les caractères permanents, progressifs et unilatéraux de ces troubles qui doivent attirer l'attention. Plus rarement, et lorsque la tumeur est volumineuse, outre une dysphonie, une dysphée laryngée par envahissement laryngé ou récurrentiel ainsi qu'une altération de l'état général peuvent s'installer [24] (Figure 17).

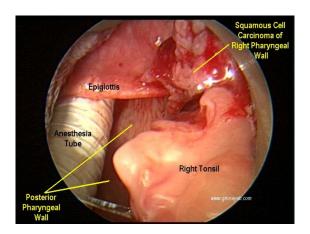


Figure 17 : Carcinome de l'hypopharynx, visible en laryngoscopie (d'après [27])

### 4 Le Streptocoque du groupe A (SGA)

#### 4.1 Caractéristiques générales du SGA

#### 4.1.1 Caractéristiques microbiologiques

#### 4.1.1.1 Classification

Streptococcus pyogenes ou SGA appartient à la famille des Streptococcaceae regroupant les genres Lactococcus, Lactovum et Streptococcus. Ceux-ci partagent les caractéristiques suivantes [28] :

- cocci à Gram positif,
- asporulé,
- aéro-anaérobie facultatif,
- absence de catalase.

Le genre *Streptococcus* regroupe 102 espèces et 17 sous-espèces commensales ou pathogènes de l'homme et des animaux [28]

#### 4.1.1.2 Morphologie

Les streptocoques se présentent sous l'aspect de cocci immobiles, de diamètre inférieur à 2 µm. Les éléments sont groupés en diplocoques ou en chaînettes plus ou moins longues (de 2 à plus de 50 cocci) (Figure 18). Certaines souches présentent une capsule, notamment en phase exponentielle de croissance [28,29]. La capsule, lorsqu'elle est produite en abondance, rend la souche hautement virulente [30].

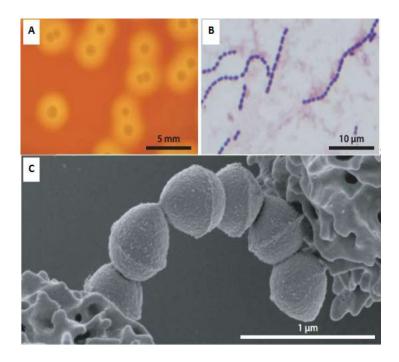


Figure 18 : Aspects de Streptococcus pyogenes en fonction de l'échelle (d'après [31])

#### 4.1.1.3 Caractères antigéniques

La classification de Lancefield, datant de 1933, permet de classer les différents groupes sérologiques du streptocoque. La plupart des streptocoques possèdent dans leur paroi un polysaccharide C qui permet une distinction en 20 groupes sérologiques (désignés par des lettres de A à H et de K à W) [29].

L'espèce *S. pyogenes* possède l'antigène de groupe A. Celui-ci est détectable soit directement par technique rapide, le plus souvent immuno-enzymatique, soit sur souche isolée par immunoprécipitation ou plus fréquemment en routine par agglutination de particules de latex sensibilisées [29].

### 4.1.2 Physiopathologie des infections à SGA

Les principaux facteurs de pathogénicité de *S. pyogenes* sont des composants de structure ou des produits extracellulaires contribuant à la virulence des souches, ils permettent au SGA de survivre dans la salive puis d'adhérer aux barrières épithéliales

des muqueuses ou de la peau, de les coloniser, de résister à la phagocytose et à l'opsonisation, afin d'envahir les tissus, et éventuellement, de les détruire [32] (Figure 19).

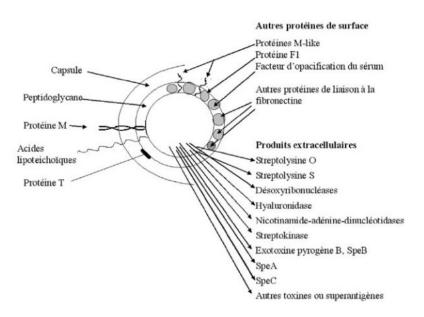


Figure 19 : Composants de structure et produits extracellulaires de S. pyogenes (d'après [32])

#### 4.1.2.1 La protéine M

La protéine M joue un rôle central dans l'étude de la diversité des SGA (le séquençage du gène *emm* codant la protéine M permet de différencier plus de 200 génotypes) ainsi que dans leur pathogénicité. Elle fut identifiée dès 1927 par R. Lancefield qui démontra qu'elle était à la base de l'immunité acquise spécifique de souche. Cette immunité spécifique est liée à la région N-terminale hypervariable exposée à la face externe de la bactérie. Outre son rôle dans l'immunité protectrice, la protéine M est directement impliquée dans la pathogenèse du SGA à plusieurs étapes : l'adhésion aux épithéliums, la résistance à la phagocytose (par inhibition de l'opsonisation) et le rhumatisme articulaire aigu (RAA). On sait depuis longtemps que tous les sérotypes

ne sont pas pourvoyeurs de RAA et que l'on peut identifier des sérotypes dits « rhumatogènes » (M3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29 et certaines souches M1).

#### 4.1.2.2 Les autres facteurs de virulence du SGA

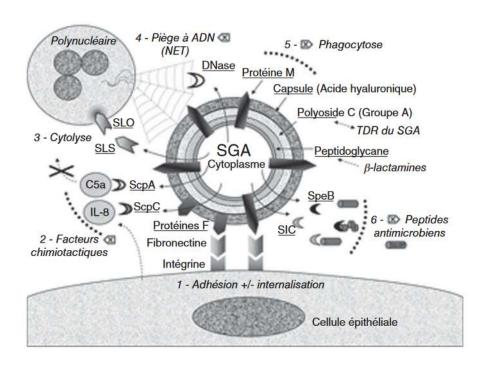


Figure 20 : Représentation schématique du SGA et de son interaction avec l'environnement (d'après [30])

La Figure 20 décrit les différentes structures de la bactérie, de l'intérieur vers l'extérieur : le cytoplasme, un peptidoglycane composant la paroi qui est la cible des antibiotiques de la famille des β-lactamines, le polyoside C du groupe A (détecté par le test de diagnostic rapide (TDR) du SGA) et la capsule composée d'acide hyaluronique. Ces différentes couches sont traversées par la protéine M [30].

Les facteurs de virulence de la bactérie (soulignés dans la Figure 20) sont classés par mécanisme [30] :

- Adhésion et internalisation : les protéines F (PrtF1, PrtF2, FbaA) et la protéine
   M se fixent sur les intégrines à la surface des cellules épithéliales par l'intermédiaire de la fibronectine.
- Destruction des facteurs chimiotactiques des polynucléaires neutrophiles (PNN) (C5a et IL-8) par le biais des protéases ScpA et ScpC.
- Cytolyse des polynucléaires (et autres cellules de l'hôte) assurée par les streptolysines O (SLO) et S (SLS).
- Destruction des pièges à ADN (NET : Neurophil Extracellular Trap) des polynucléaires par une DNase (streptodornase).
- Inhibition de l'opsonisation et de la phagocytose grâce à la capsule et la protéine M.
- Inactivation de peptides antimicrobiens (LL-37) par le biais de la protéase SpeB
   et de la protéine SIC (Streptococcal Inhibitor of Complement).

#### 4.1.2.2.1 L'adhérence

L'adhérence du SGA aux cellules épithéliales s'établit de façon prolongée dans le pharynx ou sur la peau et précède la colonisation par le SGA.

La première étape consiste à déjouer les phénomènes électrostatiques de répulsion.

Elle fait intervenir l'acide lipoteichoïque (LTA) et d'autres protéines de surface dénommées protéines F.

La seconde étape nécessite la présence, au niveau des épithéliums ou d'autres tissus, de récepteurs correspondant aux adhésines. Elle fait intervenir les protéines M et « M-like », les protéines de liaison à la fibronectine, comme la protéine F1 et le facteur d'opacification du sérum. Ces adhésines de haute affinité confèrent à la souche une spécificité de tissu. Ainsi, au niveau de l'épithélium buccal ou amygdalien, les bactéries

protéine-M positives forment des agrégats qui favorisent la formation de microcolonies [30,32].

#### 4.1.2.2.2 L'internalisation

Cette adhésion est accompagnée de la formation de biofilm et parfois suivie d'une internalisation dans la cellule épithéliale, mettant ainsi la bactérie à l'abri du système immunitaire et des antibiotiques [30]. La persistance du SGA dans les amygdales rend compte des 30% d'échec de l'éradication de streptocoques de ce site [32].

#### 4.1.2.2.3 La diffusion et la destruction tissulaire

Le défaut de recrutement des PNN contribue de manière importante à la diffusion intratissulaire du SGA et à la survenue de nécroses tissulaires. Pour ce faire, le SGA sécrète les protéases ScpC (également dénommées spyCEP) et ScpA qui détruisent deux des principaux facteurs chimiotactiques : l'interleukine IL8, produite par les cellules épithéliales et les PNN activés, et la fraction du complément C5a qui résulte de l'activation du complément à la surface de la bactérie [30].

Le SGA produit un nombre important d'exo-enzymes capables de détruire le tissu conjonctif et les cellules ou d'interférer avec la coagulation, favorisant ainsi l'invasion tissulaire. Les SLS et SLO sont des toxines cytolytiques formant des pores dans les cellules eucaryotes et sont responsables du caractère β-hémolytique de ce streptocoque sur gélose au sang. Ces toxines sont notamment impliquées dans la lyse des PNN. La SLO est aussi capable de provoquer la formation de complexes plaquettes-PNN, favorisant ainsi la survenue d'ischémies. La streptokinase, elle, est un activateur du plasminogène dont l'activité fibrinolytique favorise la dégradation de la matrice extra-cellulaire et des réseaux de fibrine produits par l'hôte pour confiner

l'infection. La hyaluronidase et la protéase SpeB activent les métalloprotéases humaines entrainant une dégradation du collagène. [30].

#### 4.1.2.2.4 Facteurs d'échappement au système immunitaire

Au niveau de la peau et des muqueuses, le SGA est exposé aux peptides antimicrobiens, produits tant par les cellules épithéliales que par les leucocytes. Le SGA a développé plusieurs facteurs capables de le protéger contre cette menace.

Le premier est la cystéine protéase SpeB, capable de cliver la cathélicidine LL-37, un peptide antimicrobien abondamment produit à la surface des épithéliums en réponse à l'infection. Un autre facteur d'inactivation des peptides antimicrobiens, dénommé streptococcal inhibitor of complement (SIC) à cause de son activité anti complément sérique, est doté d'un plus large spectre d'action (LL-37 et α-défensines). Celui-ci est cependant retrouvé uniquement chez les souches de sérotype M1 [30].

La plupart des autres facteurs d'échappement au système immunitaire ont un rôle anti phagocytaire (lyse des PNN) [30].

Ensuite, le SGA produit une DNase dont le rôle principal est de le libérer des « filets » à ADN produits par les PNN afin de piéger les bactéries dans de véritables « toiles d'araignée » moléculaire [30].

Enfin, le SGA bénéficie également de la protection de surface que lui procurent la protéine M et la capsule. La protéine M se lie à plusieurs facteurs de l'hôte régulant l'action du complément. Ces interactions inhibent la fixation des facteurs d'opsonisation (C3b, IgG) à la surface de la bactérie et donc sa reconnaissance par les cellules phagocytaires. De plus, la protéase SpeB contribue également à la lutte contre l'opsonisation en dégradant le facteur C3b et les IgG [30].

#### 4.1.2.3 La sécrétion de toxines

Le SGA peut sécréter des toxines « superantigéniques ». Celles-ci sont souvent désignées par l'acronyme « SPE » pour *Streptococcal* pyrogenic exotoxin. L'intérêt pour la bactérie est de désorganiser le système immunitaire pour le rendre inefficace. Lorsque le foyer infectieux est limité aux amygdales (angine), la quantité de toxines superantigéniques produites est modérée et leur diffusion systémique n'entraîne qu'une fièvre éruptive bénigne dont la forme classique est la scarlatine. Cependant, lorsque le foyer infectieux est étendu ou en cas de bactériémie, la production massive de toxines est responsable du choc et des défaillances multiviscérales associées à la complication la plus grave du SGA : le syndrome du choc toxique streptococcique (SCTS) [30,33].

Il a été mis en évidence que certains clones de SGA sont plus particulièrement associés aux épidémies de scarlatine. Cependant, d'une région du monde à une autre, ces clones ne sont pas les mêmes. Ces différences pourraient être liées à un terrain immunitaire ou génétique différent, les toxines superantigéniques étant immunogènes. Les études portant sur l'activation des lymphocytes T montrent l'importance du groupe HLA dans la réponse aux toxines superantigéniques suggérant que le couple hôte/bactérie joue un rôle majeur dans l'évolution de la maladie vers une infection invasive sévère [30,33].

#### 4.1.3 Mode de transmission et facteurs de risque

#### 4.1.3.1 Mode de transmission

Le réservoir de *S. pyogenes* étant constitué par le pharynx et la peau, la transmission interhumaine s'effectue soit par l'intermédiaire de gouttelettes de salive générées par

la toux, les éternuements ou la parole, soit par contact direct avec les lésions cutanées.

Ce mode de transmission favorise la dissémination du SGA sur un mode épidémique [28].

À noter, le SGA est une espèce exclusivement pathogène pour l'homme [34]. Il peut être isolé chez certains animaux, notamment les bovins, sans qu'il n'entraîne pour autant de pathologies [35].

#### 4.1.3.2 Facteurs de risque

D'après les études épidémiologiques, les infections à SGA surviennent de manière plus fréquente dans les populations défavorisées avec promiscuité et conditions d'hygiène insuffisantes. Cette promiscuité est retrouvée dans les collectivités comme les crèches et les écoles, les centres hospitaliers, les maisons de convalescence ainsi que les bases militaires ou les salles de sport, au sein desquels des épidémies d'infections à SGA sont rapportées [28].

En 2005, on estimait que 90 % des pharyngites symptomatiques, 96 % des infections invasives graves et 97 % des décès dus au SGA se produisaient dans les pays en voie de développement. On observe une plus grande diversité génétique des souches isolées, témoignant d'une circulation importante des souches de SGA dans ces populations, notamment par le biais des infections cutanées [36].

### 4.2 Manifestations cliniques des infections à SGA

Les infections dues à *S. pyogenes* ont des manifestations très diverses qui concernent de multiples organes.

Le SGA est un pathogène dont l'éventail des interactions avec l'hôte est très large. En effet, pour une même souche infectant plusieurs individus, les signes cliniques peuvent aller du simple portage pharyngé asymptomatique jusqu'à des infections aiguës sévères rapidement mortelles. Les pathologies associées au SGA sont classiquement divisées en trois catégories : les infections bénignes, les infections invasives et les pathologies post-streptococciques, de nature auto-immune [30] (Tableau 1).

Tableau 1. Principales pathologies à S. pyogenes (d'après [32])

INFECTIONS FOCALES SUPERFICIELLES	INFECTIONS INVASIVES	
- Pharyngite aiguë - Infections cutanées - Impétigo - Surinfection de plaie - Cellulite superficielle - Otite - Vulvo-vaginite - Conjonctivite - Autres foyers superficiels	- Septicémie - Infections des tissus mous - Erysipèle - Dermo-hypodermite nécrosante - Cellulites profondes - Pneumopathie et pleurésie - Arthrite septique et ostéomyélite - Méningite - Péritonite - Fièvre puerpérale et endométrite - Endocardite - Autres suppurations profondes	
MANIFESTATIONS TOXIQUES		
- Scarlatine - Toxi-infection alimentaire	- Syndrome de choc toxique	
SYNDROMES POST-STREPTOCOCCIQUES		
<ul> <li>Rhumatisme articulaire aigu</li> <li>Glomérulonéphrite aiguë</li> <li>Syndromes neurologiques</li> </ul>		

#### 4.2.1 Le portage sain

Le taux de portage pharyngé asymptomatique est estimé entre 3 à 5% chez les adultes et à 15% chez les enfants, celui-ci peut augmenter jusqu'à 50% en cas d'épidémie [37,38].

#### 4.2.2 Les infections bénignes

#### 4.2.2.1 L'angine

La plus fréquente des infections bénignes (ou non-invasives) à SGA est l'angine. Cliniquement, elle se présente le plus souvent sous la forme d'une angine érythémateuse ou érythémato-pultacée.

#### 4.2.2.2 La scarlatine

L'angine à *S. pyogenes* peut s'accompagner d'une éruption érythémateuse associée à un aspect framboisé de la langue. Ces manifestations sont liées à la sécrétion d'une toxine érythrogène, dont la forme typique est la scarlatine [37,39] (Figure 21).



Figure 21 : Rash scarlatiniforme, pâleur péribuccale et langue framboisée caractéristiques de la scarlatine (d'après [43])

L'éruption cutanée apparaît dans les 24-48 heures après l'éruption cutanée [40]. Secondairement est observée une desquamation, principalement au niveau des extrémités (en « gant de chaussette »), se produisant 2 à 5 jours après l'apparition de l'éruption scarlatiniforme [39,41].

La scarlatine est plus fréquemment observée chez l'enfant de moins de 10 ans [40].

L'éviction scolaire est requise jusqu'à 48 heures après le début du traitement antibiotique par amoxicilline. Seul le traitement antibiotique précoce de l'enfant malade permet la réduction du portage et donc celle du risque de transmission à l'entourage [42]. La maladie confère une immunité durable (pour un même type toxinique) [30,42].

#### 4.2.2.3 Autres

Enfin, les autres infections bénignes incluent des infections cutanéo-muqueuses (impétigo, anite, vulvite, balano-posthite, etc.) et des infections de la sphère ORL (otite, sinusite, mastoïdite, etc.) [30].

#### 4.2.3 Les infections invasives

Les infections invasives à SGA sont rares (3,1/100 000) mais particulièrement sévères puisqu'il existe une mortalité de 14% [30].

Elles peuvent résulter [30] :

- d'une extension du foyer infectieux par contiguïté (infections pleuropulmonaires),
- d'une bactériémie avec formation d'un foyer secondaire (infections ostéoarticulaires),
- de l'ensemencement d'une effraction cutanée (plaie ou lésion de varicelle)
   conduisant à la pénétration du germe dans les tissus sous-cutanés (dermohypodermite).

Quel que soit le type d'infection invasive, la complication la plus redoutable est le SCTS, il est associé à un taux de mortalité élevé (45%) [30,37].

#### 4.2.4 Les pathologies post-streptococciques

#### **4.2.4.1** Les complications suppuratives

Les complications suppuratives locorégionales sont représentées essentiellement par le phlegmon péri-amygdalien, mais aussi par l'adénite cervicale suppurative (adénophlegmon latéro-cervical), l'abcès rétro pharyngé, l'otite moyenne aiguë (OMA), la sinusite, la mastoïdite et la cellulite cervicale [10,44].

La prise d'antibiotiques permet de réduire le risque d'OMA et d'abcès amygdaliens [45].

#### 4.2.4.2 Les complications générales

Il est important de noter que seules certaines souches de SGA ont un pouvoir néphritogène ou rhumatogène [10], de plus, les souches néphritogènes du streptocoque sont le plus souvent distinctes des souches rhumatogènes [46].

#### 4.2.4.2.1 La glomérulonéphrite aiguë (GNA)

Elle touche principalement les enfants âgés de 6 à 8 ans, les garçons deux fois plus que les filles [36].

Classiquement, la GNA se manifeste par un syndrome néphritique aigu, se définissant par un début brutal avec installation du tableau en quelques jours et associant : insuffisance rénale aiguë, protéinurie glomérulaire, hématurie parfois macroscopique, hypertension artérielle (HTA) et œdèmes [47]. L'HTA est responsable d'encéphalopathie hypertensive chez 30 à 35% des enfants [36].

Le tableau rénal survient après un intervalle libre de 15 jours, succédant à un épisode infectieux ORL ou cutané [47]. À noter, les prodromes pharyngés ne sont observés que dans la moitié des cas [48].

Principalement, la GNA survient après une infection cutanée (impétigo, pyoderma...) due à une souche dite « néphritogène » [36]. Cependant, dans les pays industrialisés, on observe une tendance au remplacement des souches d'origine cutanée par des souches de portage pharyngé. Cette tendance s'accompagne d'une diminution de la gravité (moins d'œdèmes ou d'hypertension) [36].

On en dénombre 100 à 200 cas par an en France [44].

Le pronostic des GNA est excellent, avec guérison sans séquelles dans 90% des cas chez l'enfant et 80% des cas chez l'adulte [47].

La prise d'antibiotiques ne prévient pas le risque de GNA [49].

#### 4.2.4.2.2 Le rhumatisme articulaire aigu (RAA)

Le RAA est une maladie inflammatoire compliquant une infection par le SGA. Il s'agit d'une maladie qui atteint les articulations, mais aussi le cœur, la peau et le système nerveux central [50]. Un épisode d'angine préalable à la survenue d'un RAA n'est retrouvé que de manière inconstante [51]. Il débute 15 à 20 jours après l'infection amygdalienne initiale lorsque celle-ci est présente. Il peut également débuter de façon brutale et parlante par une polyarthrite ou insidieusement en cas de cardite modérée inaugurale [10].

Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) apparaît plus souvent entre 5 et 15 ans ; il est exceptionnel avant 5 ans et sa fréquence est infime voire quasi nulle après 25 ans [52].

Le diagnostic de RAA repose sur les critères de Jones modifiés (Tableau 2). Deux critères majeurs ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs sont nécessaires pour évoquer le diagnostic devant une infection à SGA récente.

Tableau 2. Critères de Jones modifiés (d'après [36])

Critères majeurs Cardite Polyarthrite Chorée Érythème marginé Nodules sous-cutanés Critères mineurs Fièvre **Arthralgies** Syndrome inflammatoire biologique (vitesse de sédimentation, C-Réactive Protéine) Augmentation de l'intervalle PR (ECG) Présence d'une Isolement d'un SGA en culture infection à SGA Positivité d'un TDR streptococcique Titres élevés ou augmentation des titres anticorps spécifiques (antistreptolysine, antistreptodornase)

L'incidence des RAA est extrêmement faible dans les pays industrialisés (0,5 pour mille) [53], inversement, le RAA reste toujours aussi préoccupant dans les pays en voie de développement, le taux d'incidence étant de 300 pour 100 000 habitants [54]. Dans le monde, c'est le rhumatisme articulaire aigu (RAA), avec ses conséquences (endocardite secondaire, défaillance cardiaque), qui est responsable du plus grand nombre de décès lié au SGA, avant les infections invasives et les glomérulonéphrites aiguës [36].

Il a été dégagé des facteurs à risque de survenue de RAA [52] :

- Les antécédents personnels de RAA,
- L'âge, associé à un autre des facteurs suivants :

- Certains facteurs environnementaux (conditions sociales, sanitaires et économiques, promiscuité, collectivité fermée)
- Des facteurs bactériologiques (souches rhumatogènes)
- La multiplication d'épisodes d'angines à streptocoque
- Les séjours en régions d'endémie streptococcique (Afrique, Antilles, etc.).

En France, le nombre annuel de cas de RAA est évalué à 10 à 15 [51,52]. D'ailleurs, les cas observés, dans la grande majorité, sont en réalité « importés », c'est-à-dire survenant chez des sujets migrants ayant déjà souffert de RAA dans leur pays d'origine [53]. Néanmoins, cette maladie ne faisant pas l'objet d'une déclaration obligatoire, il n'est pas possible de disposer d'estimation fiable.

### 4.3 Diagnostic biologique d'une angine à SGA

#### 4.3.1 Score clinique

Parce que les symptômes cliniques ne permettent pas de diagnostiquer de manière fiable une angine à SGA uniquement sur la base de la présentation clinique, les cas suspects doivent être confirmés par un test microbiologique avant le début du traitement antibiotique [55]. Ceux-ci ne sont généralement pas nécessaires chez les patients atteints d'angine dont les résultats cliniques et épidémiologiques ne suggèrent pas de SGA. [55]. De ce fait, de nombreux scores cliniques, se basant sur des règles de décision clinique (RDC), ont été proposés pour aider les médecins à prescrire ou non une antibiothérapie devant une angine [55].

En France, le score de Mc Isaac est le score clinique de référence [56] (Tableau 3).

Tableau 3. Items du score de Mc Isaac. Le score est la somme des items (d'après [57])

Age ≥ 45 ans	-1
Age < 15 ans	1
Exsudat amygdalien	1
Adénopathies cervicales douloureuses	1
Absence de toux	1
Fièvre > 38°C	1

Il existe une assez bonne corrélation entre l'augmentation de ce score et la probabilité d'isoler un SGA en culture de prélèvement de gorge [58,59].

La probabilité de présenter une angine à SGA quand le score de Mc Isaac est à 4 est de 56% [44]. À l'inverse, la probabilité d'angine à SGA lorsque le score est inférieur à 2 est de 6,5%, chiffre proche du taux de portage sain dans la population générale [44]. En cas de score intermédiaire (2 ou 3), situations les plus fréquentes, la probabilité se situe entre 15 et 35% [44]. En pratique, ces scores n'ont donc d'intérêt que pour repérer les patients ne relevant ni du TDR ni d'un traitement antibiotique, à savoir ceux qui ont un score inférieur à 2. Tous les autres relèvent de la pratique du test.

#### 4.3.2 Le Test de Détection Rapide

#### 4.3.2.1 Historique

L'angine streptococcique ne peut généralement pas être distinguée de façon fiable des autres étiologies sur la base de résultats épidémiologiques ou physiques, et par conséquent une culture de la gorge ou un test rapide de détection d'antigènes est généralement nécessaire pour confirmer le diagnostic [60].

En 2002, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a adopté la stratégie de prise en charge fondée sur l'utilisation des tests de détection rapide (TDR), comme alternative à la bactériologie classique [54].

#### 4.3.2.2 Principe

Le test de détection rapide utilise une technique immuno-enzymatique ou immunooptique avec chromatographie sur bandelette et permet la détection spécifique des antigènes de paroi du streptocoque A [61].

En pratique, après écouvillonnage de la région amygdalienne, l'écouvillon est plongé dans un tube contenant les réactifs permettant une extraction chimique de l'antigène polysaccharidique du SGA [44]. La bandelette test est ensuite placée dans le tube. En cas de présence de l'antigène du SGA, celui-ci se complexe avec un anticorps spécifique conjugué à des particuliers de couleur bleue. Ce complexe va migrer et se fixer sur l'anticorps de capture faisant apparaître une ligne bleue témoin de la positivité du test [44].

#### 4.3.2.3 Réalisation au cabinet

Les TDR demandent moins de 1 min 30 de manipulations et moins de 8 min pour la lecture [62].

[La procédure est résumée dans l'annexe 1]

#### 4.3.2.4 Coût

Les TDR sont fournis gratuitement aux médecins français qui les demandent à l'Assurance maladie depuis plus de 15 ans, et ils coûtent à la société moins de 1 € par test [Cf annexe 2] [62].

#### 4.3.3 Examen de référence

La technique de culture classique (gélose au sang) possède une sensibilité et une spécificité de 90 à 95% respectivement [15].

Les principaux éléments reprochés à la technique de mise en culture sont :

- Le délai d'obtention du résultat, celui-ci n'est obtenu qu'au bout de 1 à 2 jours, ce qui représente un inconvénient majeur dans la pratique courante [15].
- La culture ne peut différencier, par le nombre de colonies, les patients atteints d'une angine bactérienne aigue des patients porteurs sains de SGA avec une infection virale intercurrente [63].

Actuellement, en France, la seule situation où la mise en culture est indiquée est lorsqu'un TDR est négatif dans un contexte à risque de RAA (Accord professionnel); si la culture est positive, alors le traitement antibiotique sera entrepris [64].

#### 4.3.4 Valeurs du test

Les performances du TDR en termes de diagnostic sont connues depuis des années : la sensibilité et la spécificité avoisinent respectivement 90% et 95% [15,44], ce qui représente des rapports de vraisemblance positifs (RVP) de l'ordre de 10 et négatifs (RVN) de l'ordre de 0,1 [62] (Figure 22).

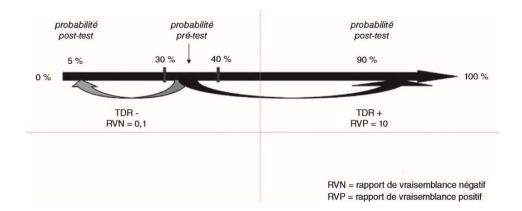


Figure 22 : Contribution des tests de détection rapide pour le diagnostic des angines à SGA (d'après [62])

Si le TDR est positif, la probabilité (post-test) qu'un SGA soit impliqué dépasse 90%, par ailleurs si le TDR est négatif, la probabilité post-test avoisine les 5%, soit une probabilité qu'on peut considérer comme faible. De plus, ce chiffre de 5% est inférieur au risque de portage du SGA chez des enfants sains [65].

#### 4.3.5 Forces et faiblesses du TDR

#### 4.3.5.1 Les forces

Premièrement, le risque de faux négatifs est de l'ordre de 2%, taux que l'on peut considérer comme très bas [44,66] et la valeur prédictive négative (VPN) du TDR est stable. Un résultat négatif du TDR rend très improbable le diagnostic d'angine à SGA de manière fiable [58]. Ainsi, la confirmation systématique des TDR négatifs par une mise en culture de prélèvement de gorge n'est donc pas nécessaire [58].

En second lieu, la sensibilité du TDR est plus élevée en cas d'angine que de portage sain, et augmente avec l'inoculum bactérien évalué selon la densité des colonies de SGA en culture [67].

Ensuite, l'utilisation du TDR seul a le meilleur rapport coût-efficacité chez l'adulte comme chez l'enfant [68].

Enfin, le TDR est un test « acceptable » pour le patient, considérant que celui-ci est « supportable ». La quasi-totalité des patients accepterait qu'un autre test leur soit pratiqué si besoin [69].

#### 4.3.5.2 Les faiblesses

Le risque de faux positifs (FP) est principalement expliqué par des réactions antigéniques croisées ou des réactions avec une bactérie non viable ou morte, par une perte de la β hémolyse ou par la présence de variants nutritionnels [70]. Plus précisément, la fréquence de *Staphylococcus aureus* est plus élevée chez les FP [70]. La sensibilité du TDR peut varier en fonction du degré de positivité des cultures, les tests faussement négatifs correspondant à des cultures comportant peu de colonies de SGA [71].

La réalisation du test dépend de la qualité du prélèvement, celui-ci est obtenu en frottant l'écouvillon sur les amygdales et la paroi postérieure du pharynx sans toucher, si possible, le reste de l'oropharynx ni la cavité buccale [71]. Si le prélèvement n'est pas réalisé dans des conditions optimales, la distribution des germes à la surface de l'écouvillon peut ne pas être homogène et donner des résultats discordants [71]. À noter que le jeune âge ne permet pas toujours de faire un prélèvement satisfaisant [71].

Ensuite, l'expérience de la personne réalisant le test est un facteur pouvant faire varier la sensibilité du TDR. Une meilleure technique d'écouvillonnage pharyngé permet le recueil d'un plus grand nombre de bactéries [72]. Or, la sensibilité du TDR augmente avec l'inoculum bactérien [73].

Enfin, il convient de noter une faible adhésion au TDR par les médecins généralistes français : les tests ne sont malheureusement utilisés que par un tiers des médecins, pour un total d'environ un quart des angines diagnostiquées en France [62].

## 5 Angine à SGA

### 5.1 Description épidémiologique

En France, on estime à environ neuf millions par an l'incidence des cas d'angines [68,74] et 616 millions de cas de pharyngites causés par S. pyogenes sont comptés chaque année partout dans le monde [34] (Tableau 4).

Tableau 4. Epidémiologie des infections à SGA dans le monde en 2005 (d'après [36])

Paramètre	Estimation minimale au niveau mondial en 2005
Personnes avec séquelles d'une infection grave à SGA	18 100 000
<ul> <li>Incidence annuelle des infections graves à SGA</li> </ul>	1 780 000
<ul> <li>Décès annuel par infection à SGA</li> </ul>	500 000
<ul> <li>Prévalence des pyoderma à SGA</li> <li>Incidence annuelle des pharyn-</li> </ul>	111 000 000
gites à SGA	616 000 000

Dans l'angine, le streptocoque  $\beta$  hémolytique du groupe A est l'agent bactérien le plus fréquemment mis en cause, à l'origine d'environ 30% des angines aiguës chez l'enfant et de 10 à 25% chez l'adulte [68,74], chiffres retrouvés dans les publications internationales.

L'angine à SGA survient surtout à partir de l'âge de 3 ans avec un pic d'incidence chez l'enfant de 5 à 15 ans [14,15], à l'inverse elle est beaucoup moins fréquente chez l'enfant dans les 3 premières années de vie et chez l'adulte [14].

Par ailleurs, chez les moins de 3 ans, il a été mis en évidence que les enfants âgés de 18 à 36 mois sont plus susceptibles d'avoir une infection à SGA que les enfants plus jeunes [75].

Les deux sexes sont affectés de manière égale [55].

L'angine streptococcique est ubiquitaire, plus fréquente dans les zones tempérées et atteint un point culminant à la fin de l'hiver et au début du printemps [26]. Les angines se transmettent sous forme endémique [14,55].

### 5.2 Description chronologique

La période d'incubation de l'angine à SGA varie habituellement de 1 à 3 jours [49].

Les angines à SGA évoluent le plus souvent favorablement en 3-4 jours même en l'absence de traitement antibiotique [44,49,64].

### 5.3 Description clinique

### 5.3.1 Symptômes cliniques

L'angine constitue un syndrome associant : fièvre, odynophagie et inflammation de l'oropharynx. D'autres symptômes sont parfois révélateurs : des douleurs abdominales, une éruption cutanée ou des signes respiratoires comme une rhinorrhée, une toux, un enrouement ou une gêne respiratoire. Ces symptômes sont diversement associés et variables en fonction de l'agent étiologique et de l'âge du patient [10].

#### 5.3.2 Angine virale versus angine bactérienne

Les signes cliniques et les symptômes des patients ayant une angine virale ou une angine bactérienne à streptocoque sont généralement similaires, aucun d'entre eux ne permet de les distinguer clairement [17,76].

Par ailleurs, certains signes cliniques (notamment la pharyngite exsudative, la lymphadénite cervicale antérieure et l'éruption cutanée scarlatinique) [77] ainsi que des données épidémiologiques (comme l'âge, la saison de l'année ou la prévalence de la pharyngite streptococcique dans la Communauté) peuvent fortement suggérer le diagnostic d'angine streptococcique [15].

De la même manière, l'association de certains symptômes peut également orienter le diagnostic ; par exemple : l'association de température supérieure à 38°, dysphagie intense, adénopathies de plus de 1 cm et pharynx érythémateux ou érythématopultacée serait plus fréquente dans le groupe des patients ayant une angine à SGA [77].

C'est la connaissance de ces données qui a conduit à la proposition d'utilisation des RDC afin d'estimer la probabilité d'une infection à SGA [14].

#### 5.3.3 Examen clinique

C'est l'examen clinique de l'oropharynx qui fait le diagnostic d'angine. Des adénopathies satellites sensibles sont souvent présentes [10].

### 5.4 Recommandations pratiques

#### 5.4.1 Dépistage

En France, les dernières recommandations de l'AFSSAPS en octobre 2005 suggèrent de pratiquer un TDR chez tous les enfants à partir de l'âge de 3 ans et chez les adultes et enfants de plus de 15 ans ayant un score de Mc Isaac supérieur à 2 calculé devant une angine érythémateuse ou érythémato-pultacée [56,64] (Figure 23).

A contrario, il ne faut pas pratiquer de TDR et ne pas prescrire d'antibiothérapie chez les adultes ou enfants de plus de 15 ans ayant une angine avec un score de Mc Isaac inférieur ou égal à 1 [73].

Un TDR positif, confirme l'étiologie à SGA, et justifie la prescription d'antibiotiques (Grade A) et un TDR négatif chez un sujet sans facteur de risque de RAA ne justifie pas de contrôle supplémentaire systématique par culture, ni de traitement antibiotique (Grade B) [64].

Les recommandations actuelles ne préconisent pas la réalisation du TDR chez le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans car les angines observées à cet âge sont généralement d'origine virale et le streptocoque est plus rarement en cause. Ces recommandations sont renforcées par le fait qu'aucun RAA n'a été décrit avant l'âge de 3 ans dans la littérature [64].

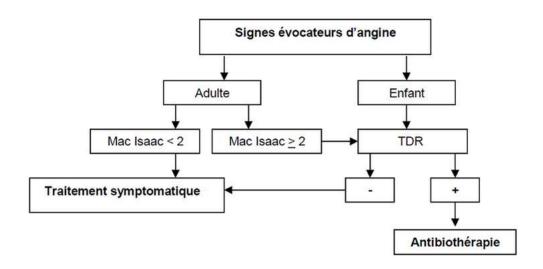


Figure 23. Stratégie diagnostique de l'angine à SGA (d'après [10])

#### 5.4.2 Thérapeutique

#### 5.4.2.1 Stratégie thérapeutique

L'impossibilité d'identifier cliniquement les angines à SGA a conduit longtemps en France à traiter toutes les angines par antibiothérapie [68].

Le « Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 » a pour objectif de lutter contre le développement des résistances aux antibiotiques [56]. Dans ce cadre, la Haute Autorité de Santé (HAS) a rédigé en 2015, en s'appuyant sur les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), les axes stratégiques et thérapeutiques concernant la prise en charge des infections respiratoire hautes, afin de standardiser les pratiques [56].

En cas de positivité du TDR, l'antibiothérapie de première intention est Amoxicilline 1 gramme deux fois par jour pendant 6 jours [Cf Annexe 3] [56].

Chez l'enfant, chez qui il est recommandé de réaliser un TDR à partir de l'âge de 3 ans, un traitement par Amoxicilline 50 mg/kg/j en 2 prises par jour doit être entrepris pendant une durée totale de 6 jours en cas de positivité [Cf Annexe 4] [56].

Il est intéressant de noter que les seules études contrôlées ayant établi le pouvoir préventif des antibiotiques sur le RAA ont été menées avec la Pénicilline G injectable, qui est le traitement de référence historique dans le traitement de l'angine (antibiotique à spectre étroit) [54,63]. Cependant la Pénicilline G n'est plus préconisée en première intention, du fait des inconvénients liés à la prise (durée impérative du traitement de 10 jours avec répartition de la posologie en trois prises journalières), qui aboutissaient souvent à une mauvaise compliance en fin de traitement [53].

En France, c'est l'antibiothérapie de courte durée qui est recommandée afin de permettre une meilleure observance de la part du patient [52].

L'intérêt triple de l'Amoxicilline est qu'il s'agit d'une thérapeutique économique (compte tenu du faible coût de cet antibiotique), efficace et dont la tolérance est généralement bonne [74]. De plus, la pharmacocinétique est favorable puisqu'elle autorise 2 prises journalières pendant 6 jours ou 1 prise journalière pendant 10 jours [53].

#### 5.4.2.2 Objectifs du traitement

L'efficacité du traitement antibiotique des angines à SGA est démontrée sur différents critères.

Premièrement, elle permet l'accélération de la disparition des symptômes [15,64].

Ensuite, elle rend possible l'éradication et la diminution de la dissémination du SGA à l'entourage [15,64] : la diminution du portage pharyngé par les antibiotiques se traduit par la négativation des cultures de SGA chez au moins 90% des patients à la fin d'un traitement correctement conduit [64]. D'ailleurs, les patients ne sont plus contagieux 24h après le début du traitement antibiotique [64]. Sans traitement, l'éradication de SGA peut être obtenue dans des délais plus longs, pouvant atteindre 4 mois [64].

D'autre part, les deux principales causes d'échec d'éradication du SGA dans les angines chez les enfants sont le jeune âge des patients et la précocité du traitement au cours de la maladie [53].

Pour terminer, l'antibiothérapie prévient les complications post-streptococciques suppuratives et non suppuratives [15,64]. Elle permettrait un bénéfice en terme de réduction du risque relatif de survenue de diverses complications : RAA, phlegmon de l'amygdale et OMA [45]. À noter que les phlegmons péri-amygdaliens peuvent survenir même après traitement antibiotique bien conduit d'une angine [15,52,64,78].

#### 5.4.2.3 Les controverses de l'antibiothérapie

Les bénéfices de l'antibiothérapie seraient modestes : à savoir une réduction moyenne de 16 heures de la durée des symptômes [45].

De plus, il est reconnu dans la littérature que, compte tenu du faible risque de base de survenue des différentes complications, l'effet protecteur de l'antibiothérapie doit être considéré comme modeste et impose, en conséquence, de traiter un nombre élevé de sujets pour éviter une seule de ces complications [53].

### 5.4.3 Les recommandations dans les autres pays

#### **5.4.3.1** Les recommandations européennes

Malgré les bénéfices du TDR, quelques pays (Pays-Bas, Angleterre, Belgique et Écosse) ont pris le parti de ne pas diagnostiquer et de ne pas traiter par antibiotiques les angines à SGA [79], considérant que le RAA n'est plus un problème, que l'angine est une maladie dont la guérison est spontanée, que les antibiotiques n'ont qu'un effet

limité sur l'évolution clinique et que les complications suppuratives sont dans l'immense majorité des cas traitables par antibiotiques [79].

L'Allemagne, les Pays-Bas, l'Angleterre, la Belgique et l'Écosse s'accordent à dire que le diagnostic et le traitement des angines à SGA ne sont nécessaires uniquement pour les patients à risque de complications (personnes immunodéprimées ou patients ayant un antécédent de RAA) gravement malades ou en cas d'épidémie d'infections à streptocoque [63].

À l'inverse de ces pays, les Finlandais, tout comme les Français ou les Américains, recommandent un traitement antibiotique lorsque le TDR ou la culture est positive pour le SGA afin de prévenir le risque de RAA [79].

#### 5.4.3.2 Les recommandations Nord-Américaines (USA et Canada)

Aux USA et au Canada, le score de Centor est le score clinique de référence [79], utilisé à partir de l'âge de 3 ans [15].

De la même manière qu'il a été constaté en France que la sensibilité du TDR augmentait avec le score de Mc Isaac, il a également été prouvé que la sensibilité du TDR augmentait avec le score de Centor [59].

#### 5.4.3.2.1 Aux USA

Les recommandations aux USA préconisent la pratique du TDR systématique sous prétexte que les symptômes cliniques ne permettent pas de faire la discrimination entre pharyngites virales et bactériennes, ils recommandent également de compléter le TDR par une culture lorsque son résultat est négatif [53,59,78].

Cette attitude repose sur la considération que les angines à SGA non traitées peuvent aboutir à des complications graves, même si cela est rare [53]. Cela s'explique aussi

par l'habitude ancienne aux USA de pratiquer des prélèvements bactériologiques dans les cabinets médicaux [68].

#### 5.4.3.2.2 Au Canada

À l'inverse des USA, les directives canadiennes préconisent uniquement l'utilisation du TDR et la prescription d'antibiotiques en cas de positivité de celui-ci [79].

## 6 Objectifs

Nous savons que les recommandations françaises préconisent l'utilisation du TDR dans l'angine à partir de l'âge de 3 ans. Cependant, nous avons constaté que plusieurs études avaient mis en évidence la présence d'angine à SGA chez les moins de 3 ans [61,68,80,81], et notamment chez les enfants dans la tranche d'âge 18 mois à 3 ans [75].

L'objectif de ce travail est d'étudier la prévalence de l'angine à TDR positif dans la population des moins de 3 ans. Les objectifs secondaires sont d'analyser les cas de complications imputables au SGA. Pour ce faire, nous analyserons rétrospectivement les données des patients d'un cabinet de médecine générale qui réalise des TDR chez les moins de 3 ans.

# Abstract en anglais

### 1 Introduction

Pharyngitis is one of the most frequent reasons for patients to visit their doctors. Group A Streptococcal pharyngitis (GAS) can be diagnosed using Rapid Antigen Detection Test (RADT), and require a specific antibiotic treatment, according to French recommendations. These recommendations encourage the use of RADT for patients of 3 years old or more, pharyngitis being mostly of viral origin before this age. The main objective of this study is to determinate the prevalence of GAS pharyngitis in children under 3 years old, by data reuse of data routinely collected in a general group practice. The secondary objective is to search for GAS complications.

### 2 Material & methods

We carried out a retrospective cohort study by extracting data from the medico-administrative database from general practice from January 1, 2006 to June 2<sup>nd</sup>, 2018. All the children under three years old who visited for a sore throat were included. We analyzed symptoms, RADT results, drug prescriptions, and subsequent medical consultations.

# 3 Results

87,6% of the children received a RADT and 19.0% of them returned positive (risk factors: age with odds ratio (OR)=1.26, year with OR=1.36). The most frequent associated symptoms were: earaches, conjunctivitis, diarrhea and nausea. A medication was prescribed in 99.0% and an antibiotic therapy was prescribed in 21.4% (62.4% in case of positive RADT, 8.27% in case of negative RADT, and 41.6% in the absence of RADT). Among patients with a negative RADT, a second consultation with positive RADT occurred in 2.39% within 30 days. Among those patients, 14 cases of scarlet fever were observed. In addition, irrespectively from the age, 2 cases of acute rheumatic fever were observed.

### 4 Conclusion

These results question the assertion that sore throat is a disease of viral origin before three years old.

# Article en anglais

### 1 Introduction

In France, 9 million cases of acute pharyngitis are diagnosed every year [68,74]. Group A streptococcus (GAS), also called S. pyogenes, is the most frequently incriminated bacterial agent. It may be responsible for 30% of bacterial pharyngitis in children, and 5-10% in adults [68,74]. GAS pharyngitis occurs mostly after the age of three, with an increased incidence between the ages of 5 and 15 years [14,15], and is much less frequent in children under 3 years old, and adults [14]. However, studies have highlighted that children between 18 months and 3 years could get a GAS infection [75]. The major symptoms of pharyngitis are fever, odynophagia and the lack of a cough. The oropharynx examination reveals an erythematous pharyngitis with presence or not of tonsillar exudate, as well as cervical adenopathy [17]. None of those clinical signs is pathognomonic of GAS pharyngitis [76]. However some epidemiological and clinical signs may help the physician to get the appropriate diagnosis [15]. Knowledge of these data have led to the proposal for the use of clinical prediction rules in order to estimate the likelihood of GAS infection [14], such as the Mc Isaac score [58] used in European guidelines, or the Centor criteria in North American countries [79].

GAS pharyngitis generally improves favorably within 3-4 days [44,49,64], nevertheless it can lead to local complications and post-streptococcal syndromes, or to be concomitant with toxic manifestations [40]. Scarlet fever is the most frequent toxic

reaction of GAS [39,82]. Its annual incidence is estimated at 0.3 cases per 1,000 inhabitants per year [83]. Local suppurated complications are predominantly represented by peritonsillar or retropharyngeal abscess, suppurated cervical lymphadenopathy and acute otitis media [10,44]. Their incidence decreased significantly in recent years (1.4% in USA circa 1950 versus 14% in 1935) [46]. Acute glomerulonephritis (AGN) and acute rheumatic fever (ARF) are the most dreaded complications [49]. The annual incidence of AGN is estimated at 2.1/100,000 [48]. The annual incidence of ARF has lowered considerably in industrialized countries, and is estimated at 0.5 to 1.5/100,000 among children aged 5 to 18 years [53]. In the 1970s, the risk was assessed at 300 to 400/100,000 untreated GAS pharyngitis, and during outbreak, the risk was multiplied by ten [46]. It is worth noting that only some of GAS strains have a rhumatogenic or nephritogenic power [10].

Antibiotherapy shows a very clear advantage in terms of reducing risk of the occurrence of some of these complications [45]. Antibiotics reduce the incidence of acute otitis media within 14 days (risk ratio (RR) 0.30; 95% confidence interval (95Cl) [0.15; 0.58]), peritonsillar abscess within two months (RR=0.15, [0.05; 0.47]), and ARF within one month (RR=0.27, [0.12, 0.60]) [45]. The effectiveness of antibiotics on AGN reduction deeply depends on the bacteria strain encountered in the country, it has been show in industrialized countries that there were fewer nephritogenic strains [36]. This can explain the low decrease due to antibiotics.

In France, since 2002, the medical care strategy is based on the use of Rapid Antigen Detection Test (RADT) as an alternative to bacterial culture. This test uses an immunochromatographic technique on strip which specifically detects cell-wall antigens of GAS, from a buccal swab in tonsils [61]. The assay performances in terms

of diagnosis are well known: sensitivity and specificity are around 90% and 95% respectively [15,78]. Based on 2005 French guidelines [64], general practitioners facing patients with inflammation of the posterior pharynx and tonsils, are recommended to conduct a RADT in children aged 3 years or more, and in adults and child over the age of 15 with a Mc Isaac score greater than 2. In patients under 3 years old, the test is not recommended: French health agencies argue that the origin is most likely viral, and GAS is rarely implicated [64,84]. Furthermore, no case of ARF has been reported in the literature before the age of 3 [64]. However, the RADT may suffer from a lack of sensitivity, notably in case of inappropriate sampling [71], which occurs more likely in case of unexperienced investigator, or in very young children [71].

French guidelines have been established to prevent the development of antibiotics resistance, in a context of massive antibiotic use [56]. Contrary to some other countries, antibiotherapy is still indicated in France [63,79]. When the RADT is positive, the antibiotherapy is indicated: the recommended first-line therapy is a 6-day course of amoxicillin, usually given twice per day [56]. For children over 3 years old, the Mc Isaac score cannot be evaluated [85], the RADT is systematically performed and, in case of positive RADT, the same antibiotic is prescribed with a 50 mg/kg/day dosage for 6 days, twice per day [56]. Under 3 years old, the RADT is not recommended, and antibiotics should not be administered [56].

In addition to have an effect in reducing the relative complications rate, antibiotics confer also relative benefits in the treatment of streptococcal pharyngitis: they help to reduce the duration of symptoms and reduce the potential of disseminating infection. They enable to eradicate GAS [15].

French guidelines recommend not using RADT in children under 3 years old. Nevertheless, many studies have reported GAS pharyngitis in patients under 3 years old [61,68,80,81], particularly in children between 18 months and 3 years old [75]. The main objective of this study is to determinate the prevalence of GAS pharyngitis in children under 3 years old, by analyzing the concrete practice of general practitioners who frequently used RADT in this population. The secondary objective is to search for GAS complications.

### 2 Methods

#### 2.1 Database

We extracted data from the medico-administrative database from an office of general practice located in Tourcoing, in the North of France. This database comprehends information regarding consultations performed in the general medical practice: administrative and demographic information (age, sex, dates of venue, etc.), diagnoses, laboratory results, biometrics, procedures, vaccines, and prescribed drugs. In those data, all personal identifying information was removed, so that the patients couldn't be identified. The analyzed database ranges from January 1, 2006 to June  $2^{nd}$ , 2018.

### 2.2 Study Design

We then carried out a population-based, retrospective cohort study. All the children under three years old who visited a general practitioner for a sore throat, whether or not they have undergone a RADT, were included. Their whole history was then studied,

until the age of 3. In addition, all the cases of ARF (irrespectively from the age) were analyzed, separately from the main study.

The sore throats were considered as independent statistical individuals, even in case of repeated episodes. For each episode, the following criteria were analyzed: the date of clinic visit, the age of the child at the time of the consultation, the gender, the use or not of RADT and its outcome, the notion of associated pathology and the classes of medications prescribed (including antibiotics), as well as further complications (recurrence, or post-streptococcal complications). The proportion of negative RADT becoming positive within 30 days was also computed (Figure 24).

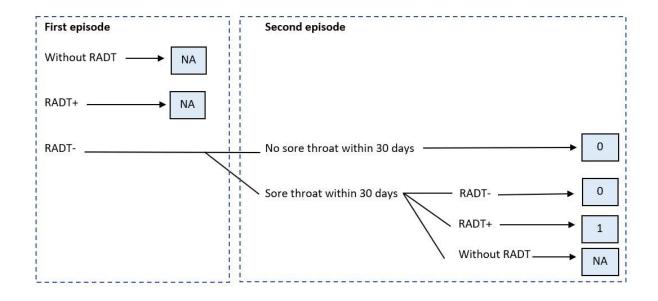


Figure 24. Method to compute the proportion of negative RADT becoming positive within 30 days

(0=no, 1=yes, NA=excluded from computation)

Characteristics of the patients were inferred from administrative data, diagnosis, and prescribed drugs.

### 2.3 Statistical Analysis

Descriptive statistics were calculated for the variables of interest. Continuous variables are presented as means and standard deviations (SD). Asymmetric distributions are reported with median, first and third quartiles. The 95Cl were calculated using the central limit theorem. Discrete variables are expressed as frequencies and percentages. The 95Cl were calculated using the binomial distribution. The chi-square test or Fisher's exact test was performed to compare categorical variables. The Welch two samples T-test and the analysis of variance (ANOVA) were used to compare means. Tests were 2-sided, and p values were considered significant under 0.05.

A logistic regression with a stepwise selection of covariates was used to identify the criteria that could predict the realization of a RADT, the result of the RADT, and the probability that a negative RADT then becomes positive. The following covariates were tested: age, gender, year of consultation and the status of Long Duration Disease (LDD). Adjusted odds ratios (OR) as presented, as well as their 95% confidence intervals.

There were only 42 episodes (0.96%) without drug prescription.

The analysis were performed using R [86].

### 3 Results

### 3.1 Consultations for sore throat

The total database comprehended 14,685 patients, and 417,113 consultations. Among them, 1,408 patients under 3 years old (9.59%) and 58,404 consultations (14.0%) were

included. Among those consultations, 4,361 related to sore throats, and 14 to scarlet fever (Figure 25).

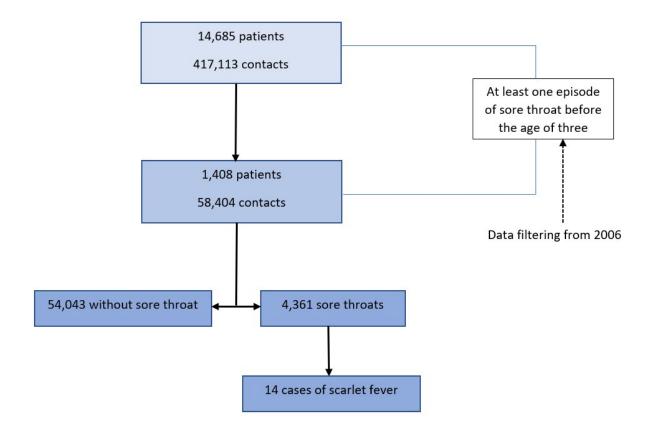


Figure 25. Flow Chart of selected patients and venues

The sample comprehended 2,417 boys (55.4%). The average age was 1.66 years old (SD= 0.79). There were few consultations for sore throat before the age of 6 months, and incidence rate appears to be stable from 6 to 36 months (Figure 26).

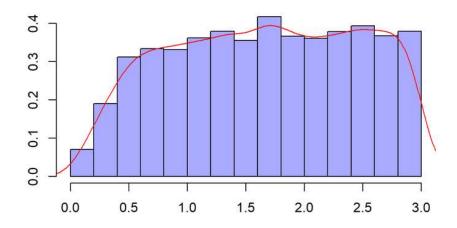


Figure 26. Distribution of the age (in years)

A RADT was performed in 3,823 cases (87.7%). Then, the result was positive in 728 cases (19.0% of available RADT) (Figure 27).

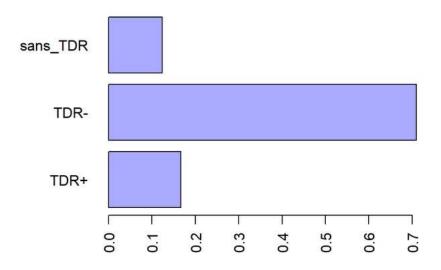


Figure 27. Categorization of sore throat consultations

The following factors significantly influenced the probability of having a RADT performed: the age (OR=1.26 [1.12; 1.42] per year), and the year (OR=1.36 [1.32; 1.41] per year). The following factors influenced the probability of having a positive result, when the RADT was performed: the age (OR=1.75 [1.57; 1.95]), the year (OR=1.06 [1.04; 1.09]), and the gender (OR=1.14 [0.961; 1.34]) (Figure 28).

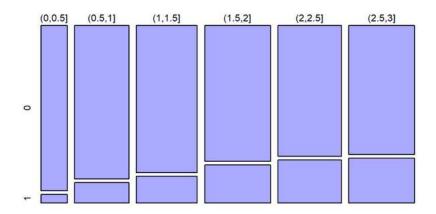


Figure 28. Proportion of positive RADT, by age classe

The most frequent associated symptoms requiring a specific treatment were: earaches (143 cases, 3.28%), conjunctivitis (140 cases, 3.21%), diarrhea (116 cases, 2.66%), and nausea (69 cases, 1.58%).

A drug was prescribed in 4,319 cases (99.0%). The three most prescribed therapeutic classes were: mouth sprays (2,368 cases, 54.3%), Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) (2,352 cases, 53.9%), and intranasal corticosteroids (2,102 cases, 48.2%). Patients received an oral antibiotic in 21.4% [20.21; 22.67]. The most prescribed oral antibiotics were: amoxicillin (478 cases, 10.9%), cefpodoxime (253 cases, 5.80%), amoxicillin-clavulanic (96 cases, 2.2%), josamycin (56 cases, 1.28%), and azithromycin (53 cases, 1.22%).

For patients without RADT, an antibiotic was prescribed in 41.6%. For patients with positive RADT, an antibiotic was prescribed in 62.4%, versus 8.27% for patients with negative tests (Figure 29).

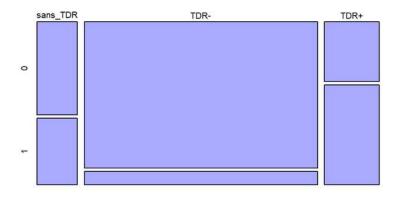


Figure 29. Antibiotic prescription as a function of sore throat status

Negative RADT became positive within 30 days in 73 cases (2.39% [1.88; 3.00]). The only risk factor was the age (OR= 1.54 [1.14; 2.09]). The risk was the highest in the 2.5-3 age group, where 3.56% of negative tests secondarily became positive.

### 3.2 Complications of GAS under 3 years old

In the database, as we couldn't get information about possible hospital admissions, we could only observe 14 cases of scarlet fever (0.32%). Those cases are described in Table 5.

Table 5. Description of the 14 cases of scarlet fever

						Next sore	Average number of				
Patient		Current scarlet fever episode		Previous sore throat		Previous antibiotherapy		throat	episodes per year		
				New							
	Male	Age	Concomitant	antibiotic	Delay		Delay		Delay	Sore	All ENT
Id	gender	(years)	sore throat	given	(months) *	Status	(months)	Туре	(months)	throats	infections
Α	0	2.2	0	Amoxicillin	-	-	NA	NA	3.5	2.56	4.27
В	1	2.1	0	Amoxicillin	7	RADT-	3	3GC	2.5	3.62	9.05
С	1	0.7	0	Amoxicillin	2	RADT-	NA	NA	17	0.67	2.37
С	1	0.9	0	No	1.5	-	0.22	Amoxicillin	15.5		
D	1	2.9	0	Amoxicillin	10	RADT-	NA	NA	NA	2.49	2.49
E	1	2.8	0	Amoxicillin	1	No RADT	NA	NA	NA	0.55	1.11
F	1	2.1	0	No	-	-	NA	NA	2	0.79	6.35
G	1	0.7	0	No	2	RADT-	0.03	3GC	NA	0.58	1.74
Н	1	2.9	1	Amoxicillin	-	-	NA	NA	NA	0.23	0.46
1	1	2.0	0	Amoxicillin	9	RADT+	1.8	3GC	NA	0.36	2.15
J	1	2.8	1	Amoxicillin	6	RADT-	NA	NA	1	2.37	4.4
K	1	2.7	1	No	1	RADT-	NA	NA	0.8	0.82	0.82
L	1	2.8	1	Amoxicillin	3	RADT-	NA	NA	NA	4.1	6.03
М	0	1.1	0	No	0.3	RADT+	0.3	Amoxicillin	7	2.74	5.09
All	84.6%	2.1	30.8%	69.2%	-	-	-	-	-	0.82	1.73

<sup>\*</sup> episode of pharyngitis before the concomitant pharyngitis of scarlet fever

ENT: Ear, Nose and Throat

### 3.3 Cases of ARF

Even though this is not the subject of our study, two cases of ARF were observed within this office of general practice. They are described in Table 6.

Table 6. Description of the 2 cases of acute rheumatic fever

**Patient N:** male, diagnosis of ARF at the age of 11.5 years old, treated with Amoxicillin. No episode of pharyngitis or antibiotics before. A single episode of pharyngitis five years after the ARF. Follow up in the office from birth to the age of 19.

Number of pharyngitis per year: 0.05

Number of ENT infection (including pharyngitis) per year: 0.35

**Patient O:** male, diagnosis of ARF at the age of 11.94 years old, treated with Amoxicillin. No episode of pharyngitis or antibiotics before. A single episode of pharyngitis 1.5 years after the ARF. Follow up in the office between the ages of 11.5 and 21.5.

Number of pharyngitis per year: 1.18

Number of ENT infection (including pharyngitis) per year: 1.78

### 4 Discussion

Our objective was to study the prevalence of RADT-positive sore throat in children under 3 years old. From 2006 to 2018, we analyzed 4,361 episodes of sore throat. The average age of the studied population was 1.7 years old, and there was a slightly higher proportion of males. Among the sample, 87.6% of children had a RADT performed during the consultation for sore throat. General Practioners of this group practice initially intended to reach a 100% proportion, and this difference can be

explained by the occasional presence of medical substitutes, and by stock shortages. Nevertheless, it is very interesting to confirm that the RADT is well accepted by the families [51].

RADT were positive in 19.0% in children under 3 years old. In the literature, it is stated that the percentage of positive test is significantly higher in children (0-15 years) than adults (24.9% versus 11.2%) [77]. It is worth noting that the observed rate is lower than the reported children rate (0-15 years), but well above the rate reported for adults, for which Clinical Decision Rules (CDR) exist. Those rules recommend to use the RADT when Mc Isaac score is greater than 2. This could be explained by the fact that the interpretation of the RADT must be made with caution in children, as the RADT accuracy deeply depends on the patient's age [61]. A study carried out in pediatric emergencies presented results showing a sensitivity of 77% and a specificity of 82% [61]. These results are less good then the figures known for the general population, with approximates sensitivity and specificity of respectively 90% and 95% [15,44,71]. Different authors showed also that the sensitivity of RADT was not homogenous, and varied from one group of patients to another [87,88]. This difference can also be explained by the fact that 15% of children, and 3 to 5% of adults are healthy carriers [37,74].

The observed probability of having a RADT during a consultation for sore throat increased with age and the year. Indeed, throat swab is easier to perform in older children [71].

Risk factors of positive RADT among patients with RADT were the age, the year, and the male gender. Indeed, it was already reported that the presence of GAS sore throat was more frequent above 18 months [75,89], although most studies agree that

streptococcal infection occurs more frequently in the child over the age of 3 [14,15]. This result questions the assertion that sore throats rarely have a bacterial origin under 3 years old [14,15,64].

In our study, the most frequent associated symptoms were: earaches, conjunctivitis, diarrhea and nausea, which were not reported in the literature [77,89,90].

A medication was prescribed in 99.0% cases. The most prescribed treatments in the sore throat were: mouth sprays, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and intranasally corticosteroids. NSAIDs were prescribed in more than half of the cases (53.9%), despite they were not recommended according to the French medical care published in 2005 [64]. Nevertheless, the French Society strategy Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery published in 2017 clinical practice recommendations to clarify roles of NSAIDs in ENT infections. The French and American guidelines stated that their only objective was the treatment of pain [89,92]. Several studies were carried out in order to identify the connection between NSAIDs in sore throat and risk of phlegmon, and recommended to be vigilant in 20-40 years old smoking males [21,93].

In our study, an antibiotic therapy was prescribed in 21.4% (Amoxicillin in half cases), in agreement with the French recommendations [56,64].

Patients who did not have RADT (12.4% of cases) received an antibiotic in 41.6% of cases. This could be explained by the occasional presence of medical substitutes, or stock shortages.

An antibiotic was prescribed in 8.3% of cases of negative RADT. According to the prescribing doctors of this practice, such cases are mainly due to the clinical aspect of pharyngitis. This therapeutic strategy is also described in the literature: medical doctors

sometimes suppose the result is a false negative, notably when the patient is young, or the throat swab is difficult [71].

Only 2.39% patients had a second episode with a positive RADT, which is even lower than the expected false positive rate. Nevertheless, this rate could have been underestimated: the parents could have consulted any other doctor, including emergency departments.

We could observe 14 cases of scarlet fever. As the other kinds of complication (peritonsillar or retropharyngeal abscess, suppurated cervical lymphadenopathy, AGN or ARF) necessarily require a hospital admission, we cannot evaluate their frequency. However, no case of ARF was reported in the literature before the age of 3 [64].

Irrespectively from the age, we also could observe 2 cases of ARF, in patients 11 years of age. Considering that the annual number of ARF cases is estimated to be 10-15 in France [51,52], it is surprising that 2 cases have been observed in the same office of general practice. The lack of recent data suggest that epidemiological knowledges are not up to date. Moreover, recent studies have shown that ARF could re-emerge in industrialized countries [63]. Answers can be expected with a larger-scale study.

The major weakness of this study is the underestimation of results obtained, especially by the possibility of consultations in another office or in a pediatrician's office or the possibility of hospital admission. Indeed, a community hospital is very close from the group practice, less than one kilometer. In addition, the inhabitants in this area are known to excessively access to the emergency department. Furthermore, this allowed us to get the lower limit value of the results, making them particularly interesting.

Our study presents other weaknesses. Despite this historical cohort is exhaustive, the data were routinely collected, and may suffer from encoding errors. Some clinical data

are absent, such as the clinical aspect of pharynx, the presence of fever, cough or cervical adenopathy. Finally, there is a substantive problem since we don't know exactly if GAS is present or not because the results of RADT are not confirmed with culture, and we still know less the bacterial strain responsible of the pharyngitis. Moreover, our findings are dependent upon "false positives" and "false negatives".

The strength of our study is the number of subjects and variables included in our analysis, and that the study relies on real world data. The method is simple and stringent, using comprehensive data, without selection bias. Moreover, our analysis is given with very few missing values. The data quality appeared to be acceptable, since less than 1% of consultations didn't result in medication prescribing.

### 5 Conclusion

Our study demonstrates the significative presence of positive RADT in children under 3 years old. However, this result does not enable to challenge the current recommendations, because we cannot assert that all those pharyngitis had a bacterial cause, and we could not know which bacterial strain was involved. Nevertheless, our results question the assertion that sore throat is a disease of viral origin under three years old.

# Discussion en français

Notre objectif était d'étudier la prévalence de l'angine à TDR positif dans la population des moins de 3 ans. Sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 2 juin 2018, nous avons analysé 4361 cas d'angine. L'âge moyen de la population étudiée est de 1,7 an et il existe une proportion légèrement plus importante de garçons.

Parmi l'échantillon, 87,7% des enfants de 0 à 3 ans ayant consulté pour angine ont bénéficié d'un TDR. Les médecins prescripteurs du cabinet visaient initialement à atteindre une proportion de 100% de tests réalisés. Il existe en effet des périodes où les TDR sont en ruptures de stock, et parfois, la prise en charge peut être assurée par un médecin remplaçant qui peut adopter une approche diagnostique différente. Par ailleurs, ce résultat confirme que le TDR est un test accepté par les familles [51].

Le TDR est revenu positif dans 19,0% des cas chez les moins de 3 ans. Dans la littérature, il est retrouvé que le pourcentage de TDR positifs est significativement plus élevé chez les enfants (0-14 ans) que chez les adultes (24,9% versus 11,2%) [77]. Il est intéressant de noter que ce taux de 19,0% est certes moins important que celui des enfants (0-14 ans) mais bien supérieur au taux retrouvé chez les adultes, pour lesquels il existe pourtant des règles de décision clinique. Ces règles recommandent la pratique du TDR chez l'adulte lorsque le score de Mc Isaac est supérieur à 2 [64]. Cela pourrait s'expliquer par le fait que l'interprétation du TDR doit être faite avec prudence chez les enfants, car celle-ci doit se faire en fonction de l'âge du patient [61]. Une étude réalisée aux urgences pédiatriques, montre que le résultat du TDR est confirmé par culture dans seulement 80% des cas. Ainsi, en considérant la culture

comme examen de référence, la sensibilité a été de 77% (IC 95% : 65-86) et la spécificité de 82% (IC95% : 75-87), les performances du test étant très variables avec l'âge de l'enfant [61]. Ces chiffres sont très éloignés de ceux annoncés pour la population générale, à savoir une sensibilité et une spécificité qui avoisinent respectivement 90 et 95% [15,44,71]. Effectivement, différents auteurs ont montré que la sensibilité du TDR n'est pas homogène et varie entre les différents groupes de patients [87,88]. De plus, cette différence peut aussi s'expliquer par le fait que 15% des enfants et 3 à 5% des adultes sont des porteurs sains du SGA [37,74].

Nous observons que la probabilité d'avoir un TDR au cours de la consultation dépendait de l'âge de l'enfant et de l'année. Ceci peut s'expliquer simplement par le fait que plus l'enfant est âgé, plus il est aisé pour le médecin de pratiquer un prélèvement amygdalien [71]. L'augmentation du nombre de TDR par an est rapportée à l'affluence progressive du nombre de patients depuis l'ouverture du cabinet et aux habitudes de prise en charge qui s'affirment au fil des années.

Le fait que le test revienne positif dépendait de l'âge, de l'année et du sexe. Les résultats obtenus pour l'âge (nombre de TDR positifs plus élevé dans la tranche d'âge 2,5-3 ans) concordent avec les données de la littérature. En effet, il a déjà été rapporté que la présence d'angine à SGA était plus fréquente à partir de l'âge de 18 mois [75,89], même si la plupart des études s'accorde à dire que l'angine bactérienne est plus fréquente chez l'enfant à partir de l'âge de 3 ans [14,15]. Ce résultat remet en question l'affirmation selon laquelle les angines ont rarement une origine bactérienne avant l'âge de 3 ans.

Dans notre études, les symptômes le plus souvent associés au diagnostic d'angine étaient les otalgies, les conjonctivites purulentes, les diarrhées et les nausées. Or, ces différents symptômes ne sont pas cités dans la littérature actuelle [77,89,90].

Un médicament a été prescrit dans 99,0% des consultations, ceci nous a permis d'étudier les habitudes thérapeutiques du cabinet. Nous avons mis en évidence que les médicaments les plus prescrits dans l'angine étaient : les collutoires, les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes par voie intra-nasale. Un traitement par AINS est prescrit plus d'une fois sur deux (53,93%) dans les consultations pour angine, alors que les recommandations éditées par l'AFSSAPS en 2005 annoncent que les AINS ne sont pas recommandés dans cette pathologie [64]. Cependant, la Société française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale a publié en 2017 des Recommandations de Pratiques Cliniques (RPC) afin de clarifier la place des AINS dans les infections respiratoires hautes assurant que le seul objectif de l'utilisation des AINS dans les infections ORL de l'enfant est le traitement de la douleur (grade A). Parmi les infections ORL courantes non compliquées, les plus douloureuses et donc celles pour lesquelles les AINS pourraient être les plus utiles à titre antalgique, en cas de persistance de la douleur malgré le paracétamol, sont les OMA et les angines (grade B). Les rhinopharyngites et les sinusites maxillaires sont généralement moins douloureuses et donc moins susceptibles de bénéficier d'une antalgie par AINS [91]. Dans la pratique courante, les médecins généralistes en France justifient d'ailleurs leur prescription d'AINS principalement pour leur efficacité sur les symptômes (notamment la douleur), et rapportent aussi des raisons liées aux patients (pression ressentie de la part des parents, prise préalable de paracétamol sans efficacité) [92]. Aux USA, la Société Américaine d'Infectiologie recommande aussi la prescription d'AINS dans la prise en charge de l'angine à SGA avec un niveau de recommandation élevé, en se basant sur l'efficacité symptomatologique [94]. Plusieurs études ont étudié le lien entre la prise d'AINS dans l'angine et la survenue de phlegmon. Il pourrait être recommandé d'être vigilant concernant la prescription d'AINS chez les patients de sexe masculin, fumeurs âgés de 20 à 40 ans, seuls facteurs de risque réellement identifiés [21,93].

Dans notre étude, un antibiotique a été prescrit dans 21,4% des cas. Nous avons mis en évidence que l'antibiotique le plus prescrit est l'amoxicilline (prescrit dans la moitié des cas) ce qui est en accord avec les recommandations actuelles [56,64].

Les patients n'ayant pas eu de TDR (12,4% des cas) ont reçu un antibiotique dans 41,6% des cas. Dans cette situation, nous pouvons imaginer qu'il s'agisse d'une prise en charge par un médecin remplaçant, ou d'une prise en charge basée sur l'expérience du médecin en cas de rupture de stock de TDR.

Des antibiotiques ont été prescrits en cas de TDR négatif dans 8,27%. Dans cette situation, les médecins prescripteurs du cabinet expliquent que le fait de traiter par antibiotique est argumenté par l'aspect clinique du pharynx. Cette stratégie de prise en charge est retrouvée dans la littérature, le médecin peut parfois remettre en cause le résultat de son test, notamment lorsqu'il s'agit d'un patient jeune ou lorsque le prélèvement amygdalien a été difficile [71].

Seulement 2,39% des patients ont eu une positivation du TDR lors d'un deuxième épisode d'angine dans les 30 jours, ce qui est encore plus bas que le taux de faux positif attendus (au moins 5%). Néanmoins, ce taux aurait pu être sous-estimé : les parents auraient pu consulter n'importe quel autre médecin, y compris les services d'urgence.

Nous avons observé 14 cas de scarlatine. Dans 84,6% des cas il s'agissait de garçons et l'âge moyen était de 2,1 ans. Contrairement à la scarlatine, maladie qui peut être prise en charge en milieu ambulatoire, les autres complications (phlegmon, adénite cervicale, GNA, RRA) nécessitent une prise en charge hospitalière. Cela peut expliquer le fait que nous n'ayons pu évaluer leur fréquence. Par ailleurs, il est important de rappeler qu'aucun cas de RAA n' a été rapporté dans la littérature avant l'âge de 3 ans [64].

Indépendamment de l'âge, nous avons aussi observé 2 cas de RAA, chez des patients âgés de 11 ans. En sachant que le nombre annuel de cas de RAA en France est évalué à 10 à 15 [51,52], il est surprenant de constater deux cas de RAA dans le même cabinet de médecine générale. En prenant en compte qu'il existe très peu de données récentes sur la prévalence de RAA, il serait légitime de se demander si les données épidémiologiques sur le RAA sont à jour, d'autant plus que quelques études ont récemment démontré que le RAA pourrait être réémergeant dans les pays industrialisés [63]. Une étude de plus grande ampleur pourrait être envisagée.

Le tableau ci-dessous résume les différents critères conceptuels justifiant une antibiothérapie en pratique clinique dans l'angine à SGA ainsi que ceux avancés par les comités d'experts. Nous avons examiné l'impact de notre étude vis-à-vis de chacun d'entre eux. Ainsi, le seul élément qui peut être remis en cause est la présence de SGA dans la population des 0 à 3 ans. Nos résultats soulèvent également la question d'une probable sous-estimation du nombre de RAA en France (Tableau 7).

Tableau 7. Apport de l'étude sur les critères justifiant une antibiothérapie (ABT) dans l'angine à SGA

	Critères pour prescrire une ABT en pratique clinique :	Arguments d'experts pour recommander l'ABT :	Notre étude :		
Présence SGA	TDR+	Diminution du portage et de la contagiosité	SGA plus présent qu'attendu chez les 0-3 ans		
Lien causal	Approché par critères cliniques (sauf chez l'enfant)				
Angine (et complications locales)	Examen clinique	Efficacité (limitée)	design de l'étude non-contributif		
Selon la souche	Inconnue	Très rarement néphritogènes et rhumatogènes (en France)			
Complications post- streptococciques (RAA et GNA)	Imprévisibles mais rares	Attendu : absence d'effet bénéfique	Certainement sous-estimées		

La faiblesse principale de l'étude est la sous-estimation des chiffres obtenus, notamment du fait de la possibilité de consultation dans un autre cabinet de médecine générale ou de pédiatrie et la possibilité d'hospitalisation. Effectivement, il est important de rapporter la proximité d'un centre hospitalier à moins de 1 kilomètre du cabinet. De plus, les habitants de ce quartier ont un accès très facile voire excessif au service d'urgences. Par ailleurs, cela nous permet d'obtenir la borne inférieure des résultats, les rendant d'autant plus intéressants.

Notre étude présente d'autres limites. Il s'agit d'une étude rétrospective dont les données ont été collectées par le biais d'un logiciel, en se fondant sur l'utilisation de codes administratifs, ceci peut donner lieu à des erreurs de codage. Ensuite, plusieurs données cliniques sont absentes, tels que l'aspect clinique du pharynx, la présence de fièvre, de toux ou d'adénopathies cervicales, ne permettant pas de comparatif avec les données de la littérature. Enfin, il existe un problème de fond puisque, les résultats des TDR n'ayant pas été confirmés par culture, nous ne savons pas avec certitude si le SGA est réellement présent ou non et nous connaissons encore moins la souche bactérienne responsable de l'angine. De plus, nos résultats restent tributaires de la présence de faux positifs et de faux négatifs.

La force de notre étude est représentée par le nombre de sujets et le nombre de variables inclus dans notre analyse. Elle repose aussi sur le fait qu'ils s'agissent de données en vie réelle. La méthode est simple et rigoureuse. Du fait de l'utilisation de la base de données, les données sont exhaustives et sans biais de sélection. D'autre part, nos analyses sont pratiquées avec très peu de valeurs manquantes. Enfin, la qualité de nos données semble acceptable puisque seulement moins de 1% des consultations n'aboutit pas à une ordonnance médicamenteuse.

## Conclusion

Notre étude retrouve effectivement la présence de TDR positifs chez les moins de 3 ans avec un taux significatif. Cependant, ce résultat ne permet pas de juger les recommandations actuelles car nous ne savons pas avec certitude si l'angine est réellement de cause bactérienne et nous connaissons encore moins la souche bactérienne responsable. Néanmoins, nos résultats remettent en cause l'affirmation que les angines sont virales avant l'âge de 3 ans.

# Liste des tables

Tableau 1. Principales pathologies à S. pyogenes (d'après [32])5
Tableau 2. Critères de Jones modifiés (d'après [36])60
Tableau 3. Items du score de Mc Isaac. Le score est la somme des items (d'aprè
[57])
Tableau 4. Epidémiologie des infections à SGA dans le monde en 2005 (d'après [36]
6
Table 5. Description of the 14 cases of scarlet fever88
Table 6. Description of the 2 cases of acute rheumatic fever
Tableau 7. Apport de notre étude vis-vis des critères justifiant une antibiothérapi
(ABT) dans l'angine à SGA

# Liste des figures

Figure 1 : Coupe transverse, visualisation des trois étages du pharynx (d'après [4])	21
Figure 2 : Vue postérieur d'un pharynx ouvert (d'après [5])	22
Figure 3 : Cavité buccale (d'après [7])	24
Figure 4 : Coupe sagittale du pharynx (d'après [4])	26
Figure 5 : Processus de déglutition (d'après [12])	27
Figure 6 : Végétations adénoïdes vues à l'optique passée par la fosse nasale dro	oite
(d'après [9])	30
Figure 7 : Angine érythémateuse (d'après [13])	32
Figure 8 : Angine érythémato-pultacée (d'après [13])	32
Figure 9 : Angine vésiculeuse (d'après [13])	33
Figure 10 : Lésions palatines d'herpangine (d'après [19])	34
Figure 11 : Angine pseudo-membraneuse (d'après [13])	35
Figure 12 : Angine ulcéro-nécrotique (d'après [13])	36
Figure 13 : Phlegmon péri-amygdalien gauche (d'après [10])	38
Figure 14 : Adénophlegmon cervical gauche (d'après [10])	39
Figure 15 : Carcinome nasopharyngé, visible en rhinoscopie (d'après [25])	43
Figure 16 : Cancer de l'amygdale gauche (d'après [26])	44
Figure 17 : Carcinome de l'hypopharynx, visible en laryngoscopie (d'après [27])	45

Figure 18 : Aspects de Streptococcus pyogenes en fonction de l'échelle (d'après [31]
47
Figure 19 : Composants de structure et produits extracellulaires de S. pyogenes
(d'après [32])
Figure 20 : Représentation schématique du SGA et de son interaction avec
l'environnement (d'après [30])49
Figure 21 : Rash scarlatiniforme, pâleur péribuccale et langue framboisée
caractéristiques de la scarlatine (d'après [43])56
Figure 22 : Contribution des tests de détection rapide pour le diagnostic des angines
à SGA (d'après [62])
Figure 23. Stratégie diagnostique de l'angine à SGA (d'après [10])71
Figure 24. Method to compute the proportion of negative RADT becoming positive
within 30 days (0=no, 1=yes, NA=excluded from computation) 82
Figure 25. Flow Chart of selected patients and venues
Figure 26. Distribution of the age (in years)
Figure 27. Categorization of sore throat consultations 85
Figure 28. Proportion of positive RADT, by age classe
Figure 29. Antibiotic prescription as a function of sore throat status

### Références

- [1] N. S. Norton. Précis d'anatomie clinique de la tête et du cou. Netter. 2009.
- [2] Akoka, A., Akoka, G. Le médical du XXème siècle. vol. 5. Edilec. p. 1513-25; 1972.
- [3] M. P. McKinley, V. D. O'Loughlin, T. Stouter Bidle. Anatomie et physiologie, une approche intégrée. Maloine. 2014.
- [4] Publishing HH. Epiglottitis. Harv Health n.d. https://www.health.harvard.edu/childrens-health/epiglottitis- (accessed February 5, 2018).
- [5] Frank H. Netter. Atlas d'anatomie humaine. 4ème édition, traduction de Pierre Kamina. 2006.
- [6] Pr. Laccourreye. Polycopiés des cours d'ORL Faculté de médecine d'Angers n.d.:8–11.
- [7] F. Legent, L. Perlemuter, C. Vandenbrouck. Cahiers d'anatomie ORL, 3ème édition. vol. 2. Masson. Paris: 1981.
- [8] D. Brasnu, D. Ayache, S. Hans, D. Hartl et J-P. Papon. Traité d'ORL. Médecine-Sciences Flammarion. 2008.
- [9] J-P Sauvage. Guide d'ORL clinique et thérapeutique. Elsevier, pp. 195–210. 2016.
- [10] Collège Français d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale. Item 146 (ex item 77):

  Angines de l'adulte et de l'enfant et rhinopharyngites de l'enfant 2014:4;28.
- [11] E. N. Marieb, K, Hoehn. Anatomie et physiologie humaines. Pearson. 2010.

- [12] D. Griffet-Lecoeur, M-C. Fleury. Comment j'examine et je gère les troubles de la déglutition dans la sclérose latérale amyotrophique? Prat Neurol 2013:258–61.
- [13] Campus numérique de médecine d'urgence. Angines 2015. http://www.urgences-serveur.fr/angines,2162.html (accessed September 3, 2018).
- [14] Bisno AL. Acute Pharyngitis: Etiology and Diagnosis. Pediatrics 1996;97:949–54.
- [15] Anjos LMM, Marcondes MB, Lima MF, Mondelli AL, Okoshi MP. Streptococcal acute pharyngitis. Rev Soc Bras Med Trop 2014;47:409–13.
- [16] C. Pelucchi, L. Grigoryan, C. Galeone, S. Esposito, P. Huovinen, P. Little and T. Verheij. Guideline for the management of acute sore throat. ESCMID Publ 2012;18:1–27.
- [17] Thai TN, Dale AP, Ebell MH. Signs and symptoms of Group A versus Non-Group A strep throat: A meta-analysis. Fam Pract 2017. doi:10.1093/fampra/cmx072.
- [18] Bajer B, Cohen S. Pédiatrie. S-éditions. S-Editions; 2008.
- [19] Bisno AL. Acute pharyngitis. N Engl J Med 2001;344.
- [20] Mallet E. Etiologie, expression clinique de l'angine. Médecine Mal Infect 1997;27:418–423.
- [21] Dunn N, Lane D, Everitt H, Little P. Use of antibiotics for sore throat and incidence of quinsy. Br J Gen Pr 2007;57:45–9.
- [22] Dufour X. Pathologie pharyngolaryngée et médecine interne. Rev Médecine Interne 2011;32:9–11. doi:10.1016/j.revmed.2011.03.014.

- [23] E. Hachulla, B. Wechsler, M. Deveaux, P. Godeau, P. Y. Hatron, B. Devulder, et al. Amylose localisée ou systémique? Intérêt et limites de la scintigraphie au composant amyloïde P marqué à l'iode 123, place de la biopsie de glandes salivaires acessoires. Rev Médecine Interne 1994;15:182–5.
- [24] Item 295 (ex item 145): Tumeurs de la cavité buccale, naso-sinusiennes et du cavum, et des voies aérodigestives supérieures. Collège Fr ORL Chir Cervico-Faciale 2014:7–20.
- [25] Team PE. Nasopharyngeal carcinoma. Prime Health Channel 2012. http://www.primehealthchannel.com/nasopharyngeal-carcinoma.html (accessed February 19, 2018).
- [26] Samir Houalef. Ulcération amygdalienne 2015.
- [27] Bechara Y. Ghorayeb. Picture of Squamous Cell Carcinoma of the Hypopharynx

  \* Otolaryngology Houston n.d.

  http://www.ghorayeb.com/hypopharyngealcarcinoma.html (accessed February 19, 2018).
- [28] C. Plainvert. Etude de la biodiversité des souches de Streptococcus pyogenes responsables d'infections invasives et de cas groupés par une approche de génomique comparative 2013.
- [29] Denis F. Les bactéries, champignons et parasites transmissibles de la mère à l'enfant. John Libbey Eurotext; 2002.
- [30] Bidet P, Bonacorsi S. Facteurs de pathogénicité de Streptococcus pyogenes.

  Arch Pédiatrie 2014;21:S54–S61.

- [31] Olsen RJ, Musser JM. Molecular Pathogenesis of Necrotizing Fasciitis. Annu Rev Pathol Mech Dis 2010;5:1–31. doi:10.1146/annurev-pathol-121808-102135.
- [32] A. Bouvet. Facteurs de virulence de Streptococcus pyogenes (streptocoque bêta-hémolytique du groupe A). AAEIP 2008;50.
- [33] Bidet P, Plainvert C, Doit C, Mariani-Kurkdjian P, Bonacorsi S, Lepoutre A, et al. Infections à Streptococcus pyogenes ou streptocoque du groupe A chez l'enfant : données du Centre national de référence (CNR). Arch Pédiatrie 2010;17:201–8. doi:10.1016/j.arcped.2009.10.005.
- [34] Bessen DE. Population Biology of the Human Restricted Pathogen, Streptococcus pyogenes. Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis 2009;9:581–93.
- [35] A. I. Vela PV, J. A. Sáez-Nieto, G. Chacón, L. Domínguez, J. F. Fernández-Garayzábal. Characterization of Streptococcus pyogenes from Animal Clinical Specimens, Spain Volume 23, Number 12—December 2017 Emerging Infectious Disease journal CDC n.d. doi:10.3201/eid2312.151146.
- [36] Minodier P, Laporte R, Miramont S. Épidémiologie des infections à streptocoque du groupe A dans les pays en développement. Epidemiol Streptococcus Pyogenes Infect Dev Ctries Engl 2014;21:S69–72. doi:10.1016/S0929-693X(14)72263-8.
- [37] F. Denis, M-C. Ploy, C. Martin, V. Cattoir. Bactériologie médicale, techniques usuelles. Elsevier Masson, pp. 275–276. 2016.
- [38] Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of Streptococcal Pharyngitis and Streptococcal Carriage in Children: A Meta-analysis. Pediatrics 2010;126:557–64. doi:10.1542/peds.2009-2648.

- [39] Pasternack MS, Swartz MN. Cellulitis, Necrotizing Fasciitis, and Subcutaneous Tissue Infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mand. Douglas Bennetts Princ. Pract. Infect. Dis. Eighth Ed., Philadelphia: Content Repository Only!; 2015, p. 1194-1215.e3. doi:10.1016/B978-1-4557-4801-3.00095-3.
- [40] Satyaprakash AK, Ravanfar P, Tyring SK. Skin and soft-tissue infections. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, editors. Antibiot. Chemother. Ninth Ed., London: W.B. Saunders; 2010, p. 617–32. doi:10.1016/B978-0-7020-4064-1.00049-X.
- [41] Carriere J-P. Item 94: Maladies éruptives de l'enfant. Campus Pédiatire Collège Natl Pédiatrie Univ 2011:14.
- [42] Campus de pédiatrie Collège National des Pédiatres Universitaires. Eruptions fébriles 2014.

  http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/erup tions\_febriles/site/html/3\_6.html (accessed August 8, 2018).
- [43] O' Connell J, Sloand E. Kawasaki Syndrome and Streptococcal Scarlet Fever:

  A Clinical Review. J Nurse Pract 2013;9:265–6.
- [44] Portier H, Grappin M. Qu'apporte le streptotest ? Médecine 2005;1:19–21.
- [45] Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD000023. doi:10.1002/14651858.CD000023.pub4.
- [46] Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Argumentaire. Médecine Mal Infect 2011;35:578–618. doi:10.1016/j.medmal.2005.11.003.

- [47] Bruno Moulin, Marie-Noëlle Peraldi. Néphrologie Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie, 7ème édition. Ellipses; 2016.
- [48] Taylor JL, Howie JG. Antibiotics, sore throats and acute nephritis. J R Coll Gen Pract 1983;33:783–6.
- [49] Vincent MT, Celestin N, Hussain AN. Pharyngitis. Am Fam Physician 2004;69:1465–70.
- [50] Barsaoui S. Rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant. EMC Pédiatrie 2005;2:243–55. doi:10.1016/j.emcped.2005.04.001.
- [51] Olivier C, Portier H, Cohen R, Schlemmer B, Boucot I, Peyramond D. Épidémiologie: Résultats d'une enquête nationale sur le rhumatisme articulaire aigu (1995–1997). J Pediatr Pueric 1999;12:375–8. doi:10.1016/S0987-7983(99)80183-2.
- [52] AFSSAPS. Angine aigüe. Médecine Mal Infect 1999:227–36.
- [53] Grimprel E, Cohen R. Controverses sur l'antibiothérapie des infections courantes à streptocoque du groupe A. Arch Pédiatrie 2014;21:S107–12. doi:10.1016/S0929-693X(14)72272-9.
- [54] Bouskraoui M, Abid A M. Angines aiguës. Rev Mar Mal Enf 2013:5–15.
- [55] Leung AKC, Kellner JD. Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. Adv Ther 2004;21:277–87.
- [56] Haute Autorité de Santé. Contenu métier DataSet Antibiothérapie des infections respiratoires hautes 2015.

- [57] Bouget BG Jean-Noël Beis, Albert Trinh-Duc, Jacques. Thérapeutique en Médecine Générale. Global Média Santé; 2013.
- [58] Cohen J-F, Levy C, Bidet P, Thollot F, Wollner A, Mariani-Kurkdjian P, et al. Test de diagnostic rapide du streptocoque du groupe A dans les angines de l'enfant: effet et biais de spectre. Arch Pédiatrie 2012;19:H147–8. doi:10.1016/S0929-693X(12)71184-3.
- [59] Hall MC, Kieke B, Gonzales R, Belongia EA. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. Pediatrics 2004;114:182–6.
- [60] Shulman ST. Acute streptococcal pharyngitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. Paediatr Drugs 2003;5 Suppl 1:13–23.
- [61] Buchbinder N, Benzdira A, Belgaïd A, Dufour D, Paon J-C, Morel A, et al. Angine streptococcique aux urgences pédiatriques: performances et impact d'un test de diagnostic rapide. Arch Pédiatrie 2007;14:1057–61. doi:10.1016/j.arcped.2007.06.027.
- [62] Cohen R, Martinot A. Angine à streptocoque du groupe A : enjeux nationaux et internationaux. Arch Pédiatrie 2012;19:H141–2. doi:10.1016/S0929-693X(12)71181-8.
- [63] Brusselen DV, Vlieghe E, Schelstraete P, Meulder FD, Vandeputte C, Garmyn K, et al. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? Eur J Pediatr 2014;173:1275–83. doi:10.1007/s00431-014-2395-2.
- [64] AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant 2005;12:127;139.

- [65] Cohen R, Estrangin E, Lecompte MD, et al. R. Epidémiologie bactérienne des angines en pratique pédiatrique en ville. Presse Médicale 1994;23:1753–7.
- [66] Cohen R, Levy C, Ovetchkine P, Boucherat M, Weil-Olivier C, Gaudelus J, et al. Evaluation of streptococcal clinical scores, rapid antigen detection tests and cultures for childhood pharyngitis. Eur J Pediatr 2004;163:281–2.
- [67] Cohen J-F, Levy C, Bidet P, Benani M, Thollot F, Koskas M, et al. Sensibilité du test de diagnostic rapide du streptocoque du groupe A chez les porteurs sains et les enfants ayant une angine. Arch Pédiatrie 2012;19:H143–4. doi:10.1016/S0929-693X(12)71182-X.
- [68] Maizia A, Letrilliart L, Colin C. Stratégies de diagnostic de l'angine aiguë en France: une étude coût-efficacité. Presse Médicale 2012;41:195–203. doi:10.1016/j.lpm.2011.10.021.
- [69] Portier H. Nouvelle stratégie de prise en charge des angines avec tests de siagnostic rapide et traitements courts. Presse Med 2003;32:1443–4.
- [70] Cohen J-F, Cohen R, Bidet P, Levy C, Deberdt P, d'Humieres C, et al. Faux positifs du test de diagnostic rapide du streptocoque du groupe A dans les angines de l'enfant. Arch Pédiatrie 2012;19:H145–6. doi:10.1016/S0929-693X(12)71183-1.
- [71] Cohen R, Chaumette L, Bingen E, De Gouvello A, de La Rocque F. L'avenir dans l'angine: les tests de diagnostic rapide. Médecine Mal Infect 1997;27:424–433.

- [72] Toepfner N, Henneke P, Berner R, Hufnagel M. Impact of technical training on rapid antigen detection tests (RADT) in group A streptococcal tonsillopharyngitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013;32:609–11. doi:10.1007/s10096-012-1783-7.
- [73] Montaudié-Dumas I. Test de diagnostic rapide pour la détection des infections à streptocoque du groupe A. Médecine ThérapeutiquePédiatrie 2015;18:97–101.
- [74] Peyramond D, Raffi F, Lucht F, Leboucher G. Traitements antibiotiques des angines. Indications, modalités, durées. Médecine Mal Infect 1997;27:434–449.
- [75] Levin RM, Grossman M, Jordan C, Ticknor W, Barnett P, Pascoe D. Group A streptococcal infection in children younger than three years of age. Pediatr Infect Dis J 1988;7:581–7.
- [76] Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG. Accuracy and Precision of the Signs and Symptoms of Streptococcal Pharyngitis in Children: A Systematic Review. J Pediatr 2012;160:487–93. doi:10.1016/j.jpeds.2011.09.011.
- [77] Cohen R, de Gouvello A, Lévy C, de La Rocque F, Boucherat M, Portier H. Utilisation des tests de diagnostic rapide du streptocoque du groupe A et corrélations bactério-cliniques dans l'angine aiguë en médecine générale. Presse Med 1998;27:1131–5.
- [78] Leung AK, Newman R, Kumar A, Davies HD. Rapid antigen detection testing in diagnosing group A β-hemolytic streptococcal pharyngitis. Expert Rev Mol Diagn 2006;6:761–6. doi:10.1586/14737159.6.5.761.
- [79] Matthys J, Meyere MD, Driel ML van, Sutter AD. Differences Among International Pharyngitis Guidelines: Not Just Academic. Ann Fam Med 2007;5:436–43. doi:10.1370/afm.741.

- [80] Lorrot M, Haas H, Hentgen V, Van Den Abbeele T, Bonacorsi S, Doit C, et al. Antibiothérapie des infections ORL sévères du nourrisson et de l'enfant : Infections péripharyngées. Arch Pédiatrie 2013;20:e1–4. doi:10.1016/S0929-693X(13)71419-2.
- [81] Mezghani Maalej S, Rekik M, Boudaouara M, Jardak N, Turki S, Arous R, et al. Les angines aiguës de l'enfant dans la région de Sfax (Tunisie): épidémiologie et intérêt du test de diagnostic rapide. Médecine Mal Infect 2010;40:226–31. doi:10.1016/j.medmal.2009.10.016.
- [82] Bryant AE, Stevens DL. Streptococcus pyogenes. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mand. Douglas Bennetts Princ. Pract. Infect. Dis. Eighth Ed., Philadelphia: Content Repository Only!; 2015, p. 2285-2299.e4. doi:10.1016/B978-1-4557-4801-3.00199-5.
- [83] Perks EM, Mayon-White RT. The incidence of scarlet fever. J Hyg (Lond) 1983;91:203–9.
- [84] Rabany P, Lepoutre B, Aubert J-P. TDR: quand l'utiliser? Rev Prat Médecine Générale 2003;17.
- [85] Cohen JF, Cohen R, Thollot F, Chalumeau M, Benani M, Bidet P, et al. AFPA CO-05 Règles de décision clinique pour les angines de l'enfant. Arch Pédiatrie 2014;21:337. doi:10.1016/S0929-693X(14)71597-0.
- [86] R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011.

- [87] Van Limbergen J, Kalima P, Taheri S, Beattie TF. Streptococcus A in paediatric accident and emergency: are rapid streptococcal tests and clinical examination of any help? Emerg Med J EMJ 2006;23:32–4. doi:10.1136/emj.2004.022970.
- [88] Ehrlich JE, Demopoulos BP, Daniel KR. Cost-effectiveness of Treatment Options for Prevention of Rheumatic Heart Disease from Group A Streptococcal Pharyngitis in a Pediatric Population. Prev Med 2002.
- [89] Berthélémy S. Conseils à un patient souffrant d'une lombalgie aiguë. Actual Pharm 2012;51:28–31. doi:10.1016/S0515-3700(12)71307-1.
- [90] Couic-Marinier F, Pillon F. Une angine à streptocoque β-hémolytique du groupe A. Actual Pharm 2017;56:13–5. doi:10.1016/j.actpha.2017.02.003.
- [91] Couloigner V, Treluyer JM. Recommandations de Pratiques Cliniques (RPC) de la Société Française d'ORL et de CHirurgie Cervico-Faciale : AINS et infections ORL pédiatriques 2017:49.
- [92] Besnard M. Médecins généralites, AINS et infections ORL : quelles pratiques ?

  Comparaison aux recommandations actuelles. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine 2013:72.
- [93] PIROULAS C. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et angine : augmentation du risque de phlegmons? Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine 2017:52.
- [94] Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2012;55:e86–102. doi:10.1093/cid/cis629.

- [95] Test angine Streptatest n.d. http://www.testangine.com/resume\_operatoire.html (accessed November 20, 2017).
- [96] Société Dectra Pharm. Bon de commande de Tests de Diagnostic Rapide de l'angine Médecins exerçant à titre libéral n.d.

# **Annexes**

### Annexe 1 : Résumé de la procédure de réalisation du TDR (d'après [95])

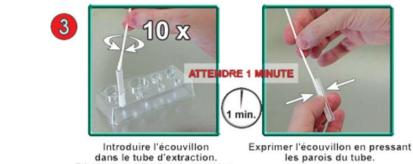


Prélèvement à l'aide d'un écouvillon.

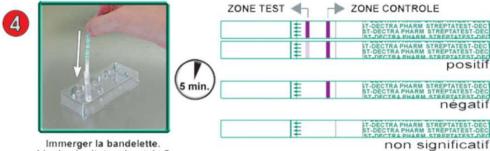




Déposer 4 gouttes de réactif A puis 4 gouttes de réactif B dans le tube d'extraction.



Réaliser une dizaine de rotations.



Lire le résultat au bout de 5

### Annexe 2 : Bon de commande de Tests de Diagnostic Rapide de l'angine (fourni par

### la Société Dectra Pharm [96])

	Bon d	e commai N		ests de D s exerçan	_	-		'angine
<u>N° du</u>	bon de comman	de     Anr	_  née	 A/M Nun	_ néro caisse	 C/M	 Numé	éro d'ordre
Accord cadre uni DECTRA PHAR		AC/25 entre la C	NAMTS et la	Société	Référence d	u Marché	subséquent :	2012-01
				A				ne de la personne chargé sein de la caisse
La Caisse indi	que ses coordo	onnées ci-conti	re					
					4			
					Nom, adresse	professio	nnelle, identif	iant du médecin libéral
La Caisse pré-	identifie les in	formations ci-	contre		□ Générali	ste □	Pédiatre	□ ORL
					Adresse du lie	u de livra	ison des tests	
<ul><li>précise le signe le bo</li></ul>	e des tests : e 3 <sup>ème</sup> cadre ci- nombre de boît on de command dont l'adresse	tes commandé de(ci-dessous)	et le fait pa	rvenir				
						_		
om du produit	Nombre de boîtes commandées	Prix unitaire HT du test	Nombre de tests/boîte	Prix unitaire HT par boîte	Prix total H des boîtes commandée	T Aut	compléter par l	Prix total HT des boîtes commandées + autres coûts
TREPTATEST 25 tests) éf : 10025	- Online Hillians	0,79 €	25	19,75€	Commanded			· dates cours
Date				ı	Signatu	re du de	stinataire de	es tests

Date et Signature : Partie réservée à la Caisse pour validation

Nom de la personne habilitée à valider la commande : Téléphone, Fax, Adresse e-mail :

### Annexe 3 : Stratégie thérapeutique de l'angine à SGA chez l'adulte de plus de 15 ans

### (d'après [56])

Contexte : adulte > 15 ans

Remarque : posologie établie pour un adulte à fonction rénale normale

#### ANGINE À STREPTOCOQUE : Traitement de 1re intention

#### Devant une angine ERYTHEMATEUSE OU ERYTHEMATO-PULTACEE:

pratiquer un test de diagnostic rapide (TDR) chez les adultes ayant un score de Mac-Isaac  $\geq 2^*$  :

- seul un TDR positif confirme l'étiologie à streptocoque du groupe A (SGA) et justifie du schéma antibiotique proposé ci-après ;
- un TDR négatif ne justifie pas de contrôle supplémentaire par culture, ni de traitement antibiotique

\*Score Mac-Isaac : Fièvre >  $38^{\circ}$ C = 1 ; Absence de toux = 1 ; Adénopathies cervicales sensibles = 1 ; Atteinte amygdalienne (volume ou exsudat) = 1 ; Âge 15 à 44 ans = 0,  $\geq$  45 ans = -1

#### 1. Traitement recommandé

### Amoxicilline : 1g x 2 /j pendant 6 jours

2. En cas d'allergie certaine aux pénicillines sans allergie et/ou contreindication aux céphalosporines

Céfuroxime axétil : 250 mg x 2 /j pendant 4 jours ou Céfotiam Hexétil : 200 x 2 /j pendant 5 jours ou Cefpodoxime proxétil : 100 mg x 2 /j pendant 5 jours

3. En cas de contre-indication aux bêta-lactamines

Josamycine: 1 g x 2 /j pendant 5 jours

ou Clarithromycine: 250 mg x 2 /j pendant 5 jours

Ou Azithromycine: 500 mg en une prise/j pendant 3 jours

Source: Mémo Infections respiratoires hautes, août 2013, p.2 Date de rédaction: mai 2015, Plan alerte antibiotiques DGS, HAS

### Annexe 4 : Stratégie thérapeutique de l'angine à SGA chez l'enfant de 3 à 15 ans

### (d'après [56])

Contexte : enfants de 3 à 15 ans

Remarque : posologie établie pour un enfant à fonction rénale normale

### ANGINE A STREPTOCOQUE: traitement de 1<sup>re</sup> intention

Devant une angine ERYTHEMATEUSE OU ERYTHEMATO-PULTACEE :

pratiquer un test de diagnostic rapide (TDR) chez tous les enfants à partir de 3 ans :

- seul un TDR positif confirme l'étiologie à streptocoque du groupe A (SGA) et justifie du schéma antibiotique proposé ci-après ;
- un TDR négatif ne justifie pas de contrôle supplémentaire par culture, ni de traitement antibiotique.

#### 1. Traitement recommandé

Amoxicilline : 50 mg/kg/j en 2 prises pendant 6 jours (sans dépasser 2 g/jour)

2. En cas d'allergie certaine aux pénicillines sans allergie et/ou contreindication aux céphalosporines

Cefpodoxime proxétil : 8 mg/kg/j en 2 prises (soit 1 dose poids x 2 /j) pendant 5 jours (sans dépasser 200 mg/j)

#### 3. En cas de contre-indication aux bêta-lactamines

Josamycine : 50 mg/kg/j en 2 prises pendant 5 jours (sans dépasser 2 g/j) OU Clarithromycine : 15 mg/kg/j en 2 prises pendant 5 jours (sans dépasser 500 mg/j)

OU Azithromycine : 20 mg/kg/j en 1 prise pendant 3 jours (sans dépasser 500 mg/j)

Source : <u>Mémo Infections respiratoires hautes</u>, août 2013. p.1 Date de rédaction : mai 2015. Plan alerte antibiotiques DGS, HAS

AUTEUR : Nom : POLINE Prénom : Charlotte

Date de Soutenance : 02/10/2018 à 18h00

Titre de la Thèse : Utilisation du Test de Détection Rapide dans l'angine chez les moins de

3 ans : analyse de pratiques d'un cabinet de médecine générale

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Médecine Générale, Santé Publique

**DES + spécialité :** Médecine Générale

Mots-clés : angine, Streptocoque du Groupe A, Test de Détection Rapide, enfants de moins

de 3 ans, scarlatine

**Contexte**: L'angine est l'un des motifs de consultation de médecine générale les plus fréquents. Les angines à Streptocoque du Groupe A (SGA) nécessitent une prise en charge par antibiothérapie, le Test de Détection Rapide (TDR) permettant leur dépistage. Les recommandations actuelles préconisent la réalisation du TDR à partir de l'âge de 3 ans, les angines étant considérées comme virales avant cet âge.

**Objectif**: L'objectif de ce travail est d'étudier la prévalence de l'angine à TDR positif dans la population des moins de 3 ans.

**Matériel et Méthodes :** Nous avons réalisé une étude rétrospective par analyse de la base de données d'un cabinet de groupe, entre janvier 2006 et juin 2018. Nous avons inclus tous les enfants de moins de 3 ans ayant consulté pour une angine. Nous avons analysé les symptômes associés, les résultats du TDR et la prescription médicamenteuse.

**Résultats :** Un TDR a été réalisé dans 87,7% des cas et 19% d'entre eux sont revenus positifs (les facteurs de risque étant l'âge (Odd Ratio (OR) = 1,26) et l'année (OR = 1,36)). Une ordonnance a été établie dans 99% des cas et un antibiotique a été prescrit dans 21,4% des cas (62.4% en cas de TDR positif, 8,27% en cas de TRD négatif et 41,6% en l'absence de TDR). Le taux de positivation du test au cours d'une reconsultation était de 2,39%. 14 cas de scarlatine ont été diagnostiqués au cours de cette période. Indépendamment de l'âge, 2 cas de rhumatisme articulaire aigu ont été observé.

**Conclusion :** Cette étude ne permet pas de juger les recommandations actuelles car elle ne nous permet pas de juger avec certitude l'origine bactérienne de l'angine. Par ailleurs nos résultats remettent en cause l'affirmation que les angines sont virales avant l'âge de 3 ans.

#### **Composition du Jury:**

Président : Monsieur le Professeur Alain Martinot

Assesseurs : Monsieur le Docteur Rodrique Dessein

Monsieur le Docteur Anthony Haro Y Melguizo Monsieur le Professeur Emmanuel Chazard