

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Utilisation des anti-inflammatoires, stéroïdiens ou non, dans un  
contexte d'angine en médecine ambulatoire**

Présentée et soutenue publiquement le 17 septembre 2020 à 16h00  
au Pôle Formation  
**par Neïla AÏSSAT**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE**

**Monsieur le Docteur Olivier ROBINEAU**

**Monsieur le Docteur Pierre-Amaury CHOPINAUD**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Olivier ROBINEAU**

---

## **Avertissement**

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



## LISTE DES ABREVIATIONS

---

AI	Anti-inflammatoires
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
FMC	Formation médicale continue
ORL	Oto-rhino-laryngé
SGA	Streptocoque bêta hémolytique du groupe A
TDR	Test de diagnostic rapide

## TABLE DES MATIERES

---

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
<b>I. ANTI-INFLAMMATOIRES ET INFECTIONS .....</b>	<b>9</b>
1. Mécanismes physiopathologiques : fonctionnement des anti-inflammatoires .....	9
1.1. Les AINS.....	9
1.2. Les Corticoïdes.....	10
1.3. Le cas particulier des streptocoques. ....	12
2. Indications de l'ibuprofène et de la prednisolone. ....	14
3. Usage des anti-inflammatoires dans les infections de la sphère ORL.....	15
4. Usage des anti-inflammatoires en infectiologie. ....	19
4.1. Les AINS en infectiologie.....	19
4.2. Les corticoïdes en infectiologie. ....	20
<b>II. ETUDE TRANSVERSALE SUR L'USAGE DES ANTI-INFLAMMATOIRES DANS LES INFECTIONS.....</b>	<b>22</b>
<b>MATERIELS ET METHODE. ....</b>	<b>24</b>
1. Schéma d'étude .....	24
2. Population étudiée.....	24
3. Envoi du questionnaire.....	25
4. Période d'étude.....	26
5. Analyses.....	26
<b>RESULTATS : .....</b>	<b>27</b>
1. Taux de participation à l'étude .....	27
2. Description des répondants.....	28
3. Sur l'usage des anti-inflammatoires (AI), dans un contexte infectieux.....	29
3.1. Principales indications .....	29
3.2. Effet thérapeutique recherché .....	29
3.3. Freins à la prescription.....	30

3.4.	Bilans et prescription d'anti-inflammatoires.....	32
3.5.	Prescription d'anti-inflammatoire selon la microbiologie. ....	33
4.	Sur l'usage des anti-inflammatoires dans l'angine.....	34
4.1.	Utilisation du TDR .....	34
4.2.	Molécules et modalités de prescription. ....	35
4.3.	Effets indésirables reportés. ....	36
4.4.	Antibiothérapie dans l'angine .....	36
5.	Différences ville / hôpital.....	37
<b>DISCUSSION</b>	<b>.....</b>	<b>39</b>
1.	Effet thérapeutique recherché .....	39
2.	Généralités sur la prescription.....	40
2.1.	Indications des anti-inflammatoires .....	40
2.2.	Données de pharmacovigilance .....	41
2.3.	Co-prescriptions antibiotiques et anti-inflammatoires .....	42
3.	Anti-inflammatoires et angine. ....	43
3.1.	Molécules et modalités de prescription. ....	43
3.2.	Effets indésirables reportés .....	44
3.3.	Utilisation du TDR : .....	44
3.4.	Antibiothérapie dans l'angine .....	44
4.	Limites et biais .....	45
<b>CONCLUSION</b>	<b>.....</b>	<b>47</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>.....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>.....</b>	<b>55</b>

## INTRODUCTION

---

L'usage des anti-inflammatoires, stéroïdiens ou non, dans un contexte infectieux est discuté.

Leur place dans la prise en charge d'infections fréquentes, comme les infections de la sphère oto-rhino-laryngée (ORL) et respiratoire haute, à visée antalgique ou pour réduire la durée des symptômes, n'est pas établie. Les médecins généralistes et urgentistes, premiers recours de la filière de soin, sont souvent confrontés à ce type d'infections.

En 2009, les infections ORL représentaient un quart (25,69%) des motifs de recours aux soins chez le médecin généraliste (1). Aux urgences en 2016, les infections ORL représentaient le 7<sup>ème</sup> motif de consultation le plus fréquent (2).

Parmi elles, l'angine, qui est une inflammation du tissu lymphoïde amygdalien plus ou moins étendue à la muqueuse oropharyngée, occupe une place prépondérante.

En France, environ 9 millions d'angines aiguës sont diagnostiquées chaque année, et dans 60 à 90% des cas, une infection virale en est la cause. Le streptocoque bêta hémolytique du groupe A (SGA) est responsable de 25 à 40 % des angines de l'enfant et de 10 à 25 % de celles de l'adulte (3). Le traitement antibiotique de l'angine aiguë est bien codifié mais la prise en charge de la douleur ou de la fièvre est laissée à l'appréciation du praticien.

La place des anti-inflammatoires dans le traitement symptomatique de l'angine aiguë n'est pas définie mais leur utilisation est tout de même fréquente dans la pratique quotidienne.

Dans une étude parue en 2003 sur les pressions de prescription exercées par les patients, une demande de prescription médicamenteuse était subie par les médecins dans 17,3% des consultations de médecine générale. Les anti-inflammatoires,

stéroïdiens et non stéroïdiens, représentaient la deuxième classe médicamenteuse concernée (17,1 %) après les antalgiques (27,6%) (4).

Au classement de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) des génériques les plus vendus en 2013, l'Ibuprofène arrivait en 3<sup>ème</sup> position avec le Zolpidem et l'Oméprazole, alors qu'il représentait en quantité la 2<sup>ème</sup> substance active la plus vendue en ville, derrière le paracétamol. A titre de comparaison, la Prednisolone était, parmi la classe des corticoïdes, la première molécule active vendue et arrivait en 22<sup>ème</sup> position (5).

La prescription d'anti-inflammatoire peut aussi aboutir à une surconsommation antibiotique, ces derniers pouvant être prescrits « en couverture » lors de co-prescriptions d'anti-inflammatoires à visée symptomatique dans les infections de la sphère ORL haute.

Nous avons réalisé un travail en deux parties. Une première partie bibliographique avec étude des recommandations et articles portant sur l'usage des anti-inflammatoires dans un contexte infectieux et plus particulièrement dans les infections ORL. Une deuxième partie de recherche sur les pratiques des médecins généralistes et urgentistes de la Côte d'Opale au moyen d'un questionnaire standardisé.



## **I. ANTI-INFLAMMATOIRES ET INFECTIONS**

### **1. Mécanismes physiopathologiques : fonctionnement des anti-inflammatoires**

#### **1.1. Les AINS**

Différents mécanismes pourraient expliquer l'aggravation de la sévérité des affections bactériennes en cas d'administration d'AINS.

Tout d'abord en abolissant la fièvre et la douleur, symptômes évocateurs de l'inflammation, les AINS entraîneraient un retard au diagnostic et à l'initiation du traitement anti-infectieux (6) (7).

Plusieurs études suggèrent que l'effet des AINS sur la réponse inflammatoire se déroule en deux phases (8) (9) :

Initialement les AINS altèrent le recrutement des polynucléaires neutrophiles au site de l'infection en inhibant la synthèse des prostaglandines et du leucotriène.

Ils perturbent leur activité intrinsèque via l'inhibition d'une partie de leur appareil enzymatique membranaire, entraînant une diminution de la clairance bactérienne et une progression locorégionale de l'inflammation, ce malgré l'antibiothérapie.

Les phagocytes étant la première ligne de défense de l'immunité innée contre les infections bactériennes, la prise d'AINS favorise donc la dissémination bactérienne.

Dans un deuxième temps, les AINS en inhibant l'action de la cyclo-oxygénase 2 sur les médiateurs lipidiques empêcheraient la synthèse des médiateurs spécialisés dans la résolution du processus inflammatoire, permettant ainsi une pérennisation de ce dernier (8) tout en augmentant de façon inappropriée la production des cytokines pro inflammatoires (TNF alpha, Il-1, IL-6).

Par ailleurs ils inhibent la production d'anticorps par les lymphocytes B ainsi que la prolifération des lymphocytes T CD4 et CD8.

La surreprésentation des infections graves à Streptocoques lors de la prise d'AINS peut en partie s'expliquer du fait que ces derniers augmentent la synthèse de la vimentine, protéine d'adhésion des streptocoques, favorisant ainsi la prolifération bactérienne (10).

Enfin le rôle du système endocannabinoïde est de plus en plus étudié lors du processus infectieux et plusieurs travaux tendent à montrer que les AINS, et plus particulièrement l'ibuprofène, pourraient par un mécanisme complexe aggraver les infections.

Le système endocannabinoïde est un système physiologique endogène qui régule de nombreuses fonctions de l'organisme. Son action sur le système immunitaire est de plus en plus étudiée. Les AINS dérivés de l'acide propionique ou profènes, auraient une action inhibitrice sur la fatty acid amide hydrolase (FAAH), enzyme régulatrice du système endocannabinoïde par son action de dégradation de l'un des deux principaux endocannabinoïdes endogènes, l'arachidonoyléthanolamide (ou AEA ou anandamide). La liaison de l'AEA aux récepteurs endocannabinoïdes CB2, fortement exprimés à la surface des cellules immunitaires, entraîne un état anti-inflammatoire via une baisse de l'activation des cellules endothéliales et du relargage des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha, une baisse de la migration des cellules inflammatoires par diminution de l'exsudat vasculaire ainsi qu'une baisse du stress oxydatif nécessaire à la mise en action de la réponse immunitaire. Ainsi l'action indirecte des profènes sur la voie des récepteurs endocannabinoïdes CB2 est une nouvelle hypothèse physiopathologique dans l'aggravation des infections potentiellement induite par les AINS (11) (12).

## **1.2. Les Corticoïdes.**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont des glucocorticoïdes de synthèse, dérivant du cortisol, glucocorticoïde naturel. Le cortisol, appelé aussi hydrocortisone, possède des

propriétés glucocorticoïdes et minéralcorticoïdes. Les glucocorticoïdes de synthèse ont été développés en vue d'optimiser les effets glucocorticoïdes, et notamment anti-inflammatoires, et de minimiser les effets minéralcorticoïdes.

Tous les anti-inflammatoires stéroïdiens ont un mécanisme d'action commun et agissent en modulant l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire. L'action anti-inflammatoire des corticoïdes permet le traitement, en médecine générale, de nombreuses pathologies et notamment de pathologies de la sphère ORL.

Les corticoïdes diminuent fortement la réaction inflammatoire précoce et ses manifestations cliniques. Pour ce faire différents mécanismes sont impliqués (13) (14) (15) :

Un effet vasoconstricteur avec diminution, au niveau de la zone agressée, de la perméabilité capillaire via une réduction de la sécrétion de substances vasodilatatrices (histamine, sérotonine).

Une inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha) par toutes les cellules de l'immunité, induisant une baisse de l'afflux des macrophages et des granulocytes sur le site inflammatoire ainsi qu'une inhibition du processus de phagocytose par les macrophages. Nécessaires à l'initiation de la réponse inflammatoire, ces cytokines sont également indispensables à l'initiation de la réponse immunitaire par activation des lymphocytes.

Une inhibition de la maturation des monocytes en macrophages avec baisse de leur chimiotactisme.

Une augmentation du nombre de PNN circulant en réduisant leur adhésion à l'endothélium vasculaire et donc leur recrutement par diapédèse sur le site de l'infection via l'inhibition de l'expression de molécules d'adhésion de type ICAM.

Une inhibition de la phospholipase A2 et de la cyclooxygénase de type 2 inhibant ainsi la synthèse d'eicosanoïdes pro-inflammatoires tels que les prostaglandines, le thromboxane et les leucotriènes. Ainsi à l'inverse des AINS, les corticoïdes inhibent-ils aussi bien la voie de la lipo-oxygénase (inhibition des leucotriènes) que celle de la cyclo-oxygénase.

Une diminution de la production de monoxyde d'azote (NO) par inhibition de la NO synthase, provoquant une baisse de production des dérivés réactifs de l'oxygène et donc de leur activité bactéricide et fongicide.

Une diminution de l'expression des molécules du CMHII provoquant ainsi une diminution de l'antigénicité des protéines.

Une inhibition de la production d'IL-2 et donc une diminution de la prolifération lymphocytaire et de la production d'immunoglobulines.

Néanmoins, en diminuant la réaction inflammatoire excessive déclenchée par un pathogène ou par sa lyse sous l'effet d'un traitement anti-infectieux, les corticoïdes en cure courte peuvent avoir une place intéressante dans le traitement des infections graves, comme c'est le cas par exemple dans la méningite tuberculeuse (16) ou la pneumocystose (17). Par leurs propriétés ils diminueraient les effets des orages cytokiniques responsables du choc vasoplégique.

De plus lors du sepsis sévère, les cytokines pro-inflammatoires ont un rôle suppresseur sur les surrénales et induisent une résistance des tissus périphériques au cortisol. L'administration de corticoïdes contribue alors à améliorer la survie (18) (19).

### **1.3. Le cas particulier des streptocoques.**

Le Streptocoque bêta hémolytique du groupe A (SGA) ou pyogenes, est le streptocoque le plus fréquemment impliqué dans des infections chez l'être humain (20).

Le SGA appartient à la flore commensale de la peau et de l'oropharynx, ce dernier constituant son principal réservoir. Il est spécifiquement impliqué dans la majorité des complications infectieuses de la sphère ORL (15) (21).

Le SGA est fréquemment responsable d'infections bénignes telles que l'angine, la scarlatine, la sinusite ou encore l'impétigo. Le SGA est responsable de l'immense majorité des angines bactériennes, même si 50 à 90% sont d'origine virale (22). Possédant des propriétés toxigènes, il peut également être à l'origine d'infections plus graves, dites invasives, définies par l'isolement de bactéries à partir d'un site anatomique normalement stérile. Elles résultent d'une extension du foyer infectieux par contiguïté, d'une bactériémie avec ensemencement à distance, ou de la pénétration du germe dans les tissus sous cutanés (dermohypodermite) avec ou sans nécrose et atteinte des fascias musculaires.

La complication la plus redoutable de ces infections invasives étant le syndrome du choc toxique streptococcique, au taux de mortalité très élevé, de 30 à 70 % selon les études (23).

Le potentiel invasif du SGA est dû à ses caractéristiques pathogènes particulières.

La pathogénicité du SGA est en grande partie due à une de ses protéines de surface, la protéine M, qui lui confère une résistance à la phagocytose et facilite son échappement à la réponse immunitaire de l'hôte.

Il possède une capsule polysaccharidique d'acide hyaluronique qui, en plus de former une véritable barrière physique masquant les récepteurs aux polynucléaires neutrophiles, permet l'adhésion aux cellules épithéliales de l'hôte, et joue notamment un rôle dans la colonisation de l'épithélium pharyngé, expliquant le tropisme de la bactérie pour ce réservoir. Cette étape d'adhésion médiée par la capsule d'acide hyaluronique est parfois suivie d'une étape d'internalisation qui permet un échappement aux défenses immunitaires de l'hôte ainsi qu'aux antibiotiques. Cette

invasion intracellulaire de ce germe extracellulaire expliquerait les échecs d'éradication totale de la sphère pharyngée et la survenue d'infections à répétition.

Les anti-inflammatoires, agissant sur les acteurs de l'immunité cellulaire, favoriseraient donc l'invasion et la dissémination du SGA au sein de l'épithélium pharyngé.

Le SGA sécrète également plusieurs substances pathogènes extracellulaires. Les enzymes de type hyaluronidase, Streptolysine O et S favorisent l'infection tissulaire en conférant une nouvelle ligne de résistance à la phagocytose via la lyse des polynucléaires neutrophiles. En effet, le principal moyen de défense de l'organisme contre les infections à SGA est la phagocytose (24), processus inhibé par les anti-inflammatoires.

Les anti-inflammatoires, en inhibant la phagocytose et les premières lignes de l'immunité naturelle mais aussi les acteurs de l'immunité cellulaire et humorale, pourraient permettre au SGA d'exprimer toute sa virulence et favoriser ainsi la survenue d'infections streptococciques invasives.

## **2. Indications de l'ibuprofène et de la prednisolone.**

La stratégie thérapeutique a pour but d'utiliser les propriétés anti inflammatoires de ces molécules pour prendre en charge les affections aiguës dont les symptômes sont liés à l'inflammation, douleur et fièvre en premier lieu.

L'indication de l'ibuprofène est, d'après la monographie VIDAL, chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 kg, le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que les maux de tête, les états grippaux, les douleurs dentaires, les courbatures et les règles douloureuses (25).

Les contre-indications formelles à leur usage sont l'ulcère gastro-duodéal, l'insuffisance cardiaque ou rénale sévère et la grossesse à partir du 6<sup>ème</sup> mois. Aucune contre-indication à ce médicament n'est donc mentionnée en cas de pathologie infectieuse. Cela semble cohérent considérant que la fièvre en est l'une des principales

indications et que la molécule est recommandée en cas de douleurs dentaires, des situations pourtant considérées à risque de complications infectieuses.

Toujours d'après la monographie VIDAL, la prednisolone, chef de file des corticoïdes de synthèse, est indiquée dans le traitement de nombreuses affections comportant une composante inflammatoire ou allergique. Elle est utilisée dans le traitement de certaines maladies graves : cancers, sclérose en plaques ou rhumatisme articulaire aigu, mais également de maladies plus bénignes : allergie, crise d'asthme, sinusite aiguë, otite (26).

Même s'il n'existe pas de contre-indication formelle à l'usage des corticoïdes lorsque le pronostic vital est engagé, ils sont contre-indiqués dans certaines situations à risques infectieux telles que les infections ou mycoses non contrôlées par un traitement adapté ou les maladies virales en évolution (hépatite, herpès ou zona).

Dans un contexte infectieux, il n'existe que très peu de recommandations claires quant à l'usage des anti-inflammatoires, qu'ils soient stéroïdiens ou non.

### **3. Usage des anti-inflammatoires dans les infections de la sphère ORL.**

En 2011, la SPILF établissait des recommandations de bonne pratique sur le traitement des infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant (27), dans lesquelles l'indication de recours aux anti-inflammatoires, corticoïdes ou AINS, en traitement symptomatique différait selon la pathologie concernée. Ainsi dans la rhinopharyngite, AINS et corticoïdes ne sont recommandés ni chez l'adulte ni chez l'enfant. Dans l'otite moyenne aiguë de l'enfant, l'ibuprofène est avec le Paracétamol, un antalgique de première ligne. Dans la sinusite, les AINS n'ont pas d'utilité démontrée mais « les corticoïdes per os peuvent être utiles » en cure courte en traitement adjuvant d'une antibiothérapie efficace en cas de sinusite aiguë hyperalgique. Enfin dans l'angine aiguë à Streptocoque du groupe A, « ni les AINS à dose anti-inflammatoire, ni les corticoïdes par voie générale ne sont recommandés, en l'absence de données permettant d'établir leur intérêt dans le traitement des angines

aiguës alors que leurs risques sont notables. » Malheureusement ce « risque notable » n'est pas explicité.

En 2017, la société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale émettait également des Recommandations de Pratiques Cliniques sur les AINS et les infections ORL pédiatriques (28). Celles-ci positionnaient l'ibuprofène comme traitement antalgique de 2<sup>ème</sup> intention chez l'enfant en cas d'échec du paracétamol, recommandant cependant de ne pas prescrire d'AINS en cas de varicelle en cours du fait de risques accrus d'infections invasives à Streptocoque du groupe A, d'infection ORL bactérienne sévère ou compliquée, ou de toute infection bactérienne sévère associée à l'infection ORL, en particulier pleuropulmonaire, cutanée ou des tissus mous. Les contre-indications formelles des AINS restant les mêmes que celles citées dans la monographie.

Notons que des recommandations américaines datant de 2012 sur le traitement des angines aiguës à Streptocoque du groupe A indiquent les AINS en traitement des douleurs modérées à sévères et/ou à visée antipyrétique en adjuvant d'une antibiothérapie efficace, alors que les corticoïdes ne sont quant à eux pas recommandés (29).

Plusieurs études existent cependant sur l'implication des AINS dans le développement de complications infectieuses en cas de prise d'AINS dans l'angine aiguë ou la pharyngite aiguë. Même si aucune recommandation formelle n'a été établie, il semble que l'usage des AINS en traitement symptomatique des infections oro-pharyngées soit délétère. En effet plusieurs études mettent en évidence le rôle favorisant des AINS, lorsque prescrits à visée antalgique dans les infections de la sphère ORL, dans la survenue de phlegmons péri-amygdaliens, de (15) (21) (30) (31), de dermohypodermes de la face (32), voire même de médiastinites (33).

Plusieurs études sont également disponibles sur l'usage des corticostéroïdes en traitement symptomatique des infections de la sphère ORL. Les infections ORL de l'adulte et de l'enfant sont la principale indication des corticoïdes dans un contexte



infectieux en France, mais le bénéfice demeure modeste lorsque toutefois il existe (18).

La laryngite aiguë est la pathologie pour laquelle nous disposons du plus grand nombre d'études, étant donné que la prise en charge est le plus souvent hospitalière. La corticothérapie dans cette indication accélère légèrement la régression de la symptomatologie à 6 heures sans qu'une différence significative ne soit mise en évidence à 12 heures. Aucune diminution du taux d'intubations n'est constatée (34). En 2001, la Revue Prescrire consacrait un dossier à la corticothérapie dans les infections aiguës de la sphère ORL, dans laquelle la laryngite aiguë de l'enfant apparaissait comme la seule pathologie justifiant une utilisation des corticoïdes en cure courte (35). La corticothérapie est d'ailleurs indiquée dans le traitement de la laryngite aiguë de l'enfant par le collège national des pédiatres universitaires (36).

Dans l'épiglottite aiguë, potentielle urgence vitale où la régression de l'œdème est la propriété anti-inflammatoire recherchée, aucune donnée ne suggère l'amélioration du pronostic par l'administration de corticothérapie par voie générale (37).

Dans la rhinite non allergique et la sinusite aiguë, il n'existe pas d'essai sur l'administration par voie générale d'une corticothérapie, et les résultats sont contradictoires concernant l'utilisation de topiques locaux (38) (39).

Dans l'otite moyenne aiguë, il n'existe pas d'essai comparatif disponible évaluant l'efficacité de la corticothérapie par voie générale mais les conférences de consensus critiquent leur utilisation (40).

Seulement deux essais randomisés sur la corticothérapie par voie générale en traitement d'une infection pharyngée, l'angine aiguë ou la pharyngite aiguë sont disponibles, uniquement contre placebo. Les stratégies thérapeutiques impliquant des stratégies antalgiques autres n'ont pas été comparées aux stratégies utilisant des corticoïdes.

Dans une première étude par O'Brien et al. (41), l'administration de dexaméthasone ne permettait qu'un début de soulagement des douleurs plus rapide de quelques heures par rapport au groupe placebo ainsi qu'une amélioration de la douleur à 24 heures plus importante de 0,6 point sur 10. Aucune différence significative dans la prise d'analgésique (en type, puissance et nombre de prises) n'était à constater entre les 2 groupes.

Une seconde étude par Marvez-Valls et al. retrouvait des résultats à peu près similaires (42). La prise de bétaméthasone par rapport au groupe placebo permettait également un début de soulagement des douleurs plus rapide de 5 heures et une réduction de la douleur à 24 heures plus importante de 1,6 points sur 10. On notera cependant que dans cette étude, la prise d'antalgiques n'était pas contrôlée par les investigateurs et était laissée à la discrétion du médecin traitant ou du patient en automédication.

Dans l'angine aiguë, les corticoïdes ne permettraient donc qu'une amélioration de la régression de la douleur de quelques heures seulement avec une moindre intensité de la douleur à 24h.

Dans l'angine mononucléosique, le bénéfice des corticoïdes est également modéré mais des complications graves ont été à déplorer dans plusieurs études (43).

De manière générale, les études sur les complications infectieuses en cas de prise d'anti-inflammatoires pour les douleurs pharyngées sont souvent contradictoires et peu de conclusions claires émergent. Certaines études montrent que la prise de glucocorticoïdes est un facteur indépendant favorisant la survenue de médiastinite et autres complications en cas de dermohypodermite de la face (44) (45), ou suggèrent un lien entre prise d'anti-inflammatoires, stéroïdiens ou non, à visée antalgique et survenue de phlegmons péri-amygdaliens (15).

Le phlegmon péri-amygdalien est l'infection profonde de la sphère oro-pharyngée la plus fréquente. En 2016, Lepelletier et al. publiait une première étude de cohorte multicentrique, montrant que 70% des patients admis à l'hôpital pour prise en charge

d'un phlegmon péri-amygdalien et inclus dans l'étude, avaient pris un traitement anti-inflammatoire dans les 10 jours avant l'admission. Il s'agissait d'AINS dans 45% des cas et de corticoïdes dans 31% des cas, certains patients étant exposés aux deux classes d'AI (21). Une seconde étude cas-témoin multicentrique était publiée toujours par Lepelletier et al. montrant cette fois une association significative entre prise d'anti-inflammatoires (AINS ou corticoïdes) en automédication et survenue d'un phlegmon péri-amygdalien, sans que la prise d'anti-inflammatoire sur prescription médicale ne soit associée à un surrisque (30).

On peut cependant supposer qu'une symptomatologie bruyante est un facteur confondant aux effets secondaires indésirables des anti-inflammatoires. En effet les symptômes sont d'autant plus intenses que l'infection est sévère et donc à risque de complications, or ce sont justement ces tableaux qui bénéficient le plus de la prescription d'anti-inflammatoires à visée symptomatique (15) (30).

D'autres études en revanche, suggèrent que la corticothérapie pourrait être utile dans le traitement des infections cervico-faciales (46) (47), ou pourrait encore être un traitement antalgique efficace et sans risque identifié dans les douleurs pharyngées (48). D'autres études sur la corticothérapie en traitement des douleurs oro-pharyngées retrouvent des résultats cohérents avec les études citées plus haut concernant l'angine (35) (36), à savoir que la corticothérapie ne permettrait qu'une amélioration modérée de la régression des douleurs de quelques heures (49).

#### **4. Usage des anti-inflammatoires en infectiologie.**

##### **4.1. Les AINS en infectiologie**

Dans les pathologies infectieuses, l'emploi des AINS semble également pourvoyeur de complications. Dans les infections pleuro-pulmonaires, l'administration d'AINS semble accroître les taux de complications à type de pleurésies et d'abcès (50) (51).

Les infections des tissus mous apparaissent comme particulièrement à risque en cas de prise d'AINS, avec notamment un grand nombre de cas reportés d'infections

invasives à Streptocoques beta hémolytiques du groupe A (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60).

Enfin les infections urinaires semblent elles aussi voir leur pronostic s'aggraver en cas de prise d'AINS (61). Aucune recommandation émanant de sociétés savantes ne préconise ou ne justifie l'emploi des AINS en infectiologie.

#### **4.2. Les corticoïdes en infectiologie.**

Il est globalement admis, malgré le manque d'évaluation claire, que les corticoïdes en cure prolongée favorisent les infections fongiques (62) (63) (64). Le risque infectieux des corticoïdes dans un contexte septique est redouté bien que peu évalué. Par leurs propriétés intrinsèques, les corticoïdes pourraient présenter un bénéfice intéressant dans les maladies infectieuses. En effet, les infections sévères sont responsables d'une inflammation locale et systémique parfois responsable de défaillances d'organes à distance du foyer infectieux. L'hypercorticisme initial est une réponse essentielle d'adaptation au sepsis, expliquant que le pic de cortisolémie initial soit en lien direct avec la gravité du sepsis (19).

Ainsi le bénéfice de la corticothérapie en association au traitement anti-infectieux est établi pour certaines pathologies bactériennes et fongiques graves.

Dans le choc septique, l'intérêt de l'hydrocortisone a longtemps été débattu. Lorsqu'un minéralcorticoïde telle que la fludrocortisone est associée à l'hydrocortisone chez des patients en choc septique sévère, une réduction de la mortalité est constamment observée, le sevrage en amines vasopressives est plus rapide, et ce sans que des effets secondaires remettant en cause le rapport bénéfice-risque ne soient observés (65) (66). Le bénéfice des corticostéroïdes serait dû à l'amélioration de la fonction cardiovasculaire par la restauration de la volémie via leur activité minéralcorticoïde et par l'augmentation des résistances vasculaires systémiques due à l'action des corticostéroïdes sur leur récepteurs endothéliaux (65). Si la corticothérapie n'est pas indiquée dans le cadre du sepsis sévère, un traitement de 7 à 10 jours d'hydrocortisone à dose de stress (200 mg/j) est recommandé chez les patients en choc septique (67).

L'administration de corticoïdes a fortement amélioré le pronostic de la pneumocystose grave, complication fréquente de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La corticothérapie est indiquée en cas de PaO<sub>2</sub> inférieure à 70 mmHg et doit être initiée dans les 72 premières heures de l'antibiothérapie (17) (68).

Dans la méningite tuberculeuse, la corticothérapie réduit la mortalité ainsi que les séquelles neurologiques (16). Dans la péricardite tuberculeuse, la corticothérapie réduit la mortalité sans effet sur la pleurésie (69) (70).

Dans la méningite aiguë purulente, la corticothérapie, lorsqu'elle est administrée immédiatement avant ou de façon concomitante à la première dose d'antibiotiques, entraîne une réduction significative du risque de mortalité et de séquelles neurologiques (71) (72).

Leur usage serait également bénéfique dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA). La physiopathologie du SDRA impliquant une augmentation excessive de la perméabilité vasculaire due à l'inflammation, la corticothérapie a toujours semblé intéressante dans la stratégie thérapeutique du SDRA sans qu'aucune étude ne soit parvenue à mettre en évidence un bénéfice sur la mortalité (67) (73) (74).

## II. ETUDE TRANSVERSALE SUR L'USAGE DES ANTI-INFLAMMATOIRES DANS LES INFECTIONS

Abcès, phlegmon et extension des infections sont les risques redoutés des anti-inflammatoires dans un contexte infectieux et notamment dans les affections de la sphère ORL. Cependant ceux-ci n'ont été que peu étudiés et les résultats apparaissent souvent contradictoires.

Parallèlement, on ne dispose que de très peu de recommandations des sociétés savantes dictant clairement la conduite à tenir quant à l'usage de ces molécules en traitement des infections de la sphère ORL. Les pratiques semblent reposer plus sur l'habitude des équipes et l'expérience propre de chacun que sur des fondements scientifiques. Modalité de prescriptions, coûts de santé associés, surprescription d'antibiotiques, conséquences sur les complications infectieuses, sont donc autant de problématiques qu'il semblait pertinent d'étudier.

Pour connaître l'impact des anti-inflammatoires, corticoïdes et AINS, sur l'évolution des pathologies infectieuses de la sphère ORL, il est au préalable nécessaire de connaître les modalités de leur utilisation par les prescripteurs majoritaires, à savoir les médecins généralistes. Les pathologies respiratoires hautes et les angines étant également vues en consultation d'urgence, les pratiques des urgentistes semblent également intéressantes à étudier.

Ne disposant pas de données sur l'usage des anti-inflammatoires, stéroïdiens ou non, dans la prise en charge des infections de la sphère ORL haute et plus particulièrement de l'angine aiguë, chez les médecins généralistes du Nord- Pas de Calais, nous avons voulu étudier les pratiques au moyen d'un questionnaire.

L'objectif principal de cette thèse est d'évaluer les modalités de prescription des AINS et des corticoïdes dans le cadre de l'angine, en médecine ambulatoire, dans les agglomérations de Boulogne sur mer et de Dunkerque. Les objectifs secondaires sont l'étude des freins à leur prescription, des effets secondaires constatés, et plus globalement de la prise en charge générale de l'angine. Ceci dans l'objectif d'identifier

*Neïla Aïssat*

au mieux les éléments perfectibles en vue d'une amélioration des pratiques et des prescriptions.

## **MATERIELS ET METHODE**

---

### **1. Schéma d'étude**

Afin d'étudier au mieux les pratiques des médecins généralistes, nous avons réalisé une étude observationnelle transversale, réalisée au moyen d'un questionnaire à choix multiples anonyme.

Ce questionnaire, présenté en annexe, est composé de 35 questions divisées en deux parties.

La première partie est composée de 10 questions portant sur le type d'exercice et le profil socio-démographique des médecins interrogés, la deuxième est composée de 25 questions portant sur le cadre de prescription des AINS et des corticoïdes, en médecine ambulatoire dans un contexte infectieux et plus particulièrement dans l'angine, ainsi que sur le traitement de l'angine.

Le questionnaire a été rédigé via le logiciel GOOGLE FORMS. Une demande a été formulée auprès de la CNIL afin d'obtenir une autorisation d'envoi (présentée en annexe) : Référence Registre DPO : 2020-100.

### **2. Population étudiée**

La population médicale étudiée se trouvait sur la zone géographique de la Côte d'Opale et comprenait les communautés d'agglomérations de Boulogne-sur-Mer (22 communes pour 132000 habitants) et de Dunkerque (17 communes pour 200000 habitants). La population ciblée était composée des médecins généralistes et des médecins urgentistes.

Dans l'agglomération de Boulogne, 127 médecins généralistes ont été contactés ainsi que les 12 urgentistes du Service d'Accueil des Urgences de l'hôpital de Boulogne, soit un total de 139 médecins.



Dans l'agglomération de Dunkerque, 134 médecins généralistes ont été contactés ainsi que les 26 urgentistes du Service d'Accueil des Urgences de l'hôpital de Dunkerque, soit un total de 160 médecins.

Les médecins étaient incités à transmettre le questionnaire, ainsi un nombre malheureusement non quantifiable de médecins de la métropole lilloise ont été contactés.

### **3. Envoi du questionnaire**

Le questionnaire a été soumis par courriel aux médecins généralistes des communautés d'agglomération de Boulogne et de Dunkerque ainsi qu'aux médecins urgentistes des hôpitaux de Boulogne, et Dunkerque.

Les médecins généralistes de la région de Boulogne et Dunkerque ont été contactés via le mailing de la Maison médicale de garde de ces deux hôpitaux, qui comportent respectivement 102 et 107 médecins. Les mailings de deux groupes de FMC, un à Boulogne et l'autre à Dunkerque, ont également été utilisés. Ils comportaient respectivement 25 et 27 praticiens.

Les urgentistes des deux hôpitaux cités ci-dessus ont été contactés après demande directe adressée aux chefs de leurs services respectifs. Ils étaient 12 à Boulogne et 26 à Dunkerque.

Le questionnaire a donc été envoyé à 299 médecins, 139 à Boulogne et 160 à Dunkerque.

Chaque groupe de médecins généralistes et d'urgentistes a été contacté une première fois avec une relance à 3 mois du premier envoi en moyenne.

#### **4. Période d'étude**

L'envoi a été étendu sur une période de janvier 2020 à juin 2020.

#### **5. Analyses**

Les données issues du questionnaire ont été retranscrites dans un tableau EXCEL et analysées à l'aide de ce même logiciel. Les pourcentages ont été arrondis à l'unité. Pour l'étude statistique, nous avons utilisé un test de chi<sup>2</sup> pour comparer les groupes d'intérêt sur les variables qualitatives.

Cette étude rétrospective sur l'usage des anti-inflammatoires dans l'angine permet de créer une base de données anonymisées, permettant une étude statistique descriptive des pratiques.

## RESULTATS

---

### 1. Taux de participation à l'étude

Nous avons reçu un total de 109 réponses, 95 réponses émanant des 299 questionnaires envoyés soit un taux de participation de 32% et 14 réponses sur un nombre de personnes non quantifiable émanant de médecins de la métropole lilloise.

Dans l'agglomération boulonnaise, 139 médecins ont été contactés, 45 questionnaires ont été recueillis soit un taux de réponse de 32%. D'après l'Ordre des Médecins du Pas-de-Calais, 111 médecins généralistes sont recensés dans l'agglomération de Boulogne-sur-Mer. 100 % des médecins généralistes de l'agglomération de Boulogne sur mer auraient donc été contactés, la liste de FMC et le mailing de la Maison médicale devant comporter des noms en commun. 37% des médecins de soins primaires ont donc répondu à notre étude dans l'agglomération boulonnaise.

Dans l'agglomération dunkerquoise, 160 médecins ont été contactés, 47 formulaires ont été recueillis soit un taux de réponses de 29%.

D'après la Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Flandres, 167 médecins généralistes sont recensés comme installés en activité libérale dans l'agglomération de Dunkerque. Dans l'agglomération de Dunkerque, 80% des médecins généralistes ont donc été contactés. 24% des médecins de soins primaires ont donc répondu à notre étude dans l'agglomération de Dunkerque.

Sur un nombre non quantifiable de médecins contactés, 14 questionnaires de la Métropole lilloise ont été recueillis.

## 2. Description des répondants

Les médecins ayant répondu étaient majoritairement des hommes avec 58% d'hommes et 42% de femmes.

La tranche d'âge la plus représentée était celle des 25-35 ans avec 33% des réponses, et la moins représentée celle des 46-55 ans avec 17% des réponses (25% également pour les 36-45 et 56-65 ans).

D'après le Conseil national de l'Ordre des médecins, dans le Nord Pas-de-Calais, 62% des médecins généralistes sont des hommes, pour 38% de femmes, et l'âge moyen est de 52 ans.

La taille de la patientèle était comprise entre 500 et 1500 patients pour 60% des 86 médecins répondants (29% entre 500 et 1000 patients et 31% entre 1000 et 1500 patients).

Parmi les réponses obtenues, 41% émanaient de médecins de l'agglomération de Boulogne, 43% de médecins de l'agglomération de Dunkerque et 13% de médecins de la Métropole lilloise. Dans 2 questionnaires, la zone géographique de provenance n'était pas mentionnée.

L'activité des médecins répondants était libérale dans 79% des cas et hospitalière dans 21% des cas.

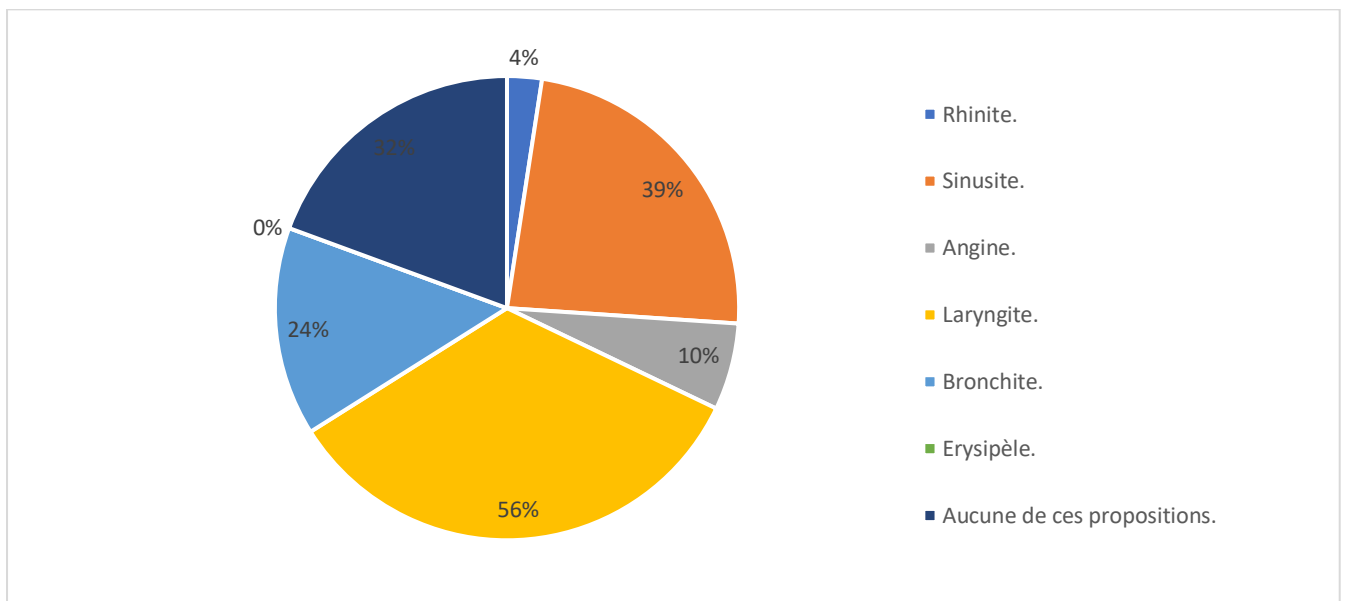
La ville où les médecins avaient effectué leur internat était Lille dans 92% des cas.

Une FMC traitant de la pathologie infectieuse en général avait été suivie, depuis 2018, par 66% des répondants. Les visiteurs médicaux étaient quant à eux reçus par 69% des répondants.

### 3. Sur l'usage des anti-inflammatoires (AI), dans un contexte infectieux.

#### 3.1. Principales indications

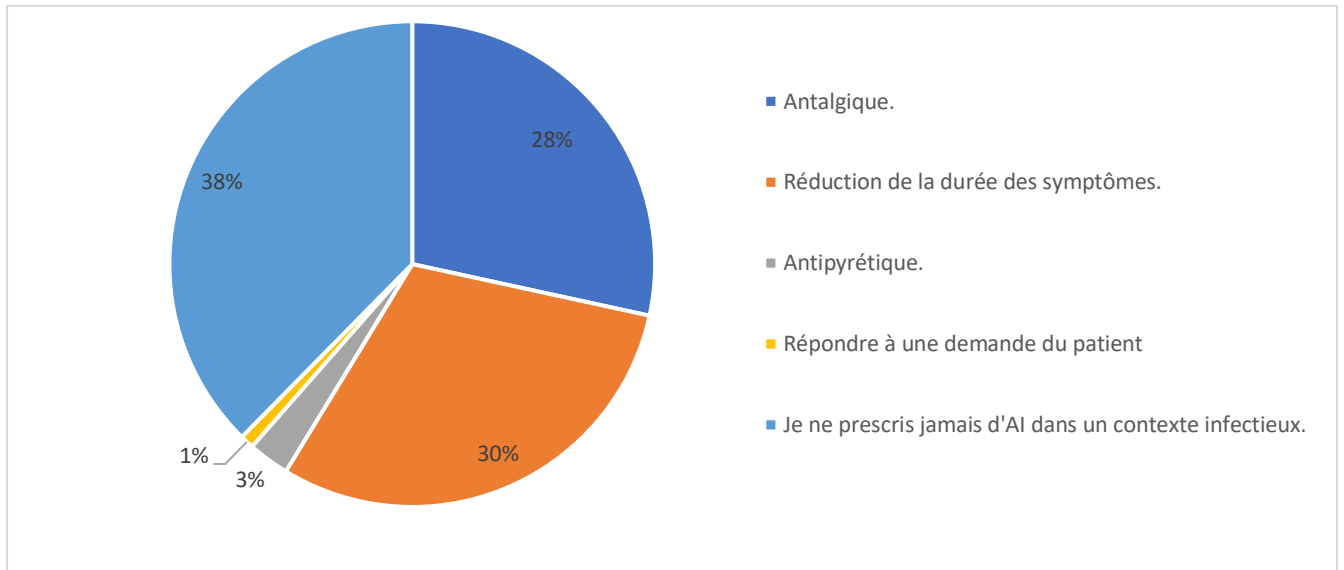
Pour les sondés la principale indication des anti-inflammatoires était la laryngite dans 56% des cas. Il est intéressant de constater que pour 32% des médecins, aucune des 6 pathologies infectieuses citées ne justifiait de l'emploi des anti-inflammatoires.



**Figure 1 : Principales pathologies infectieuses, virales ou bactériennes, indiquant une prescription d'anti-inflammatoires (corticoïdes et/ou AINS).**

#### 3.2. Effet thérapeutique recherché.

Pour les médecins prescripteurs d'AI, le principal effet thérapeutique recherché était la réduction de la durée des symptômes (30%) suivi de près par l'effet antalgique (28%).

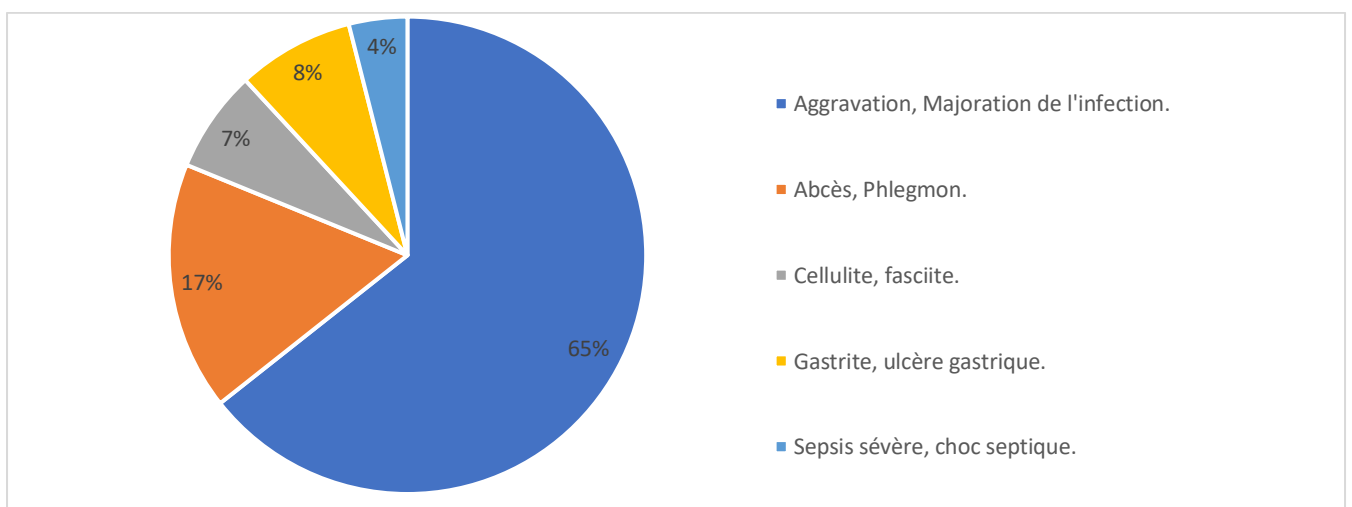


**Figure 2 : Principal effet attendu lors d'une prescription d'anti-inflammatoires dans un contexte infectieux.**

### 3.3. Freins à la prescription

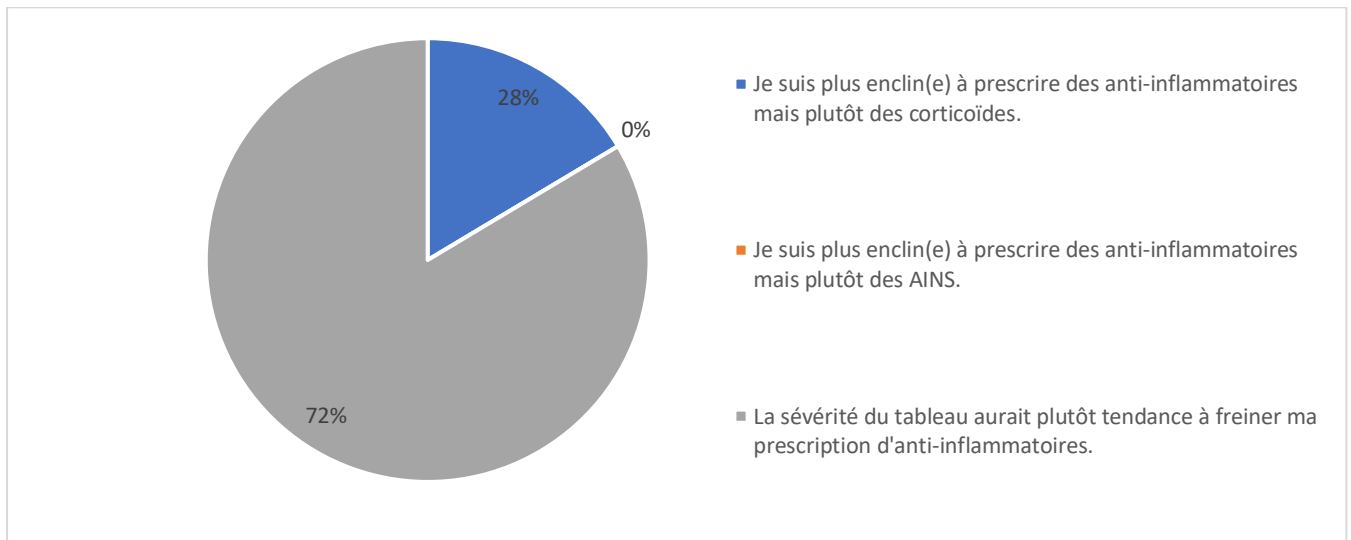
Les effets indésirables des AI lors de la prescription dans un contexte infectieux étaient redoutés par la quasi-totalité des médecins (95%).

Les principaux redoutés étaient l'aggravation de l'infection dans 65% des cas devant les abcédations, phlegmons et fasciites (complications loco-régionales) dans 24 % des cas.



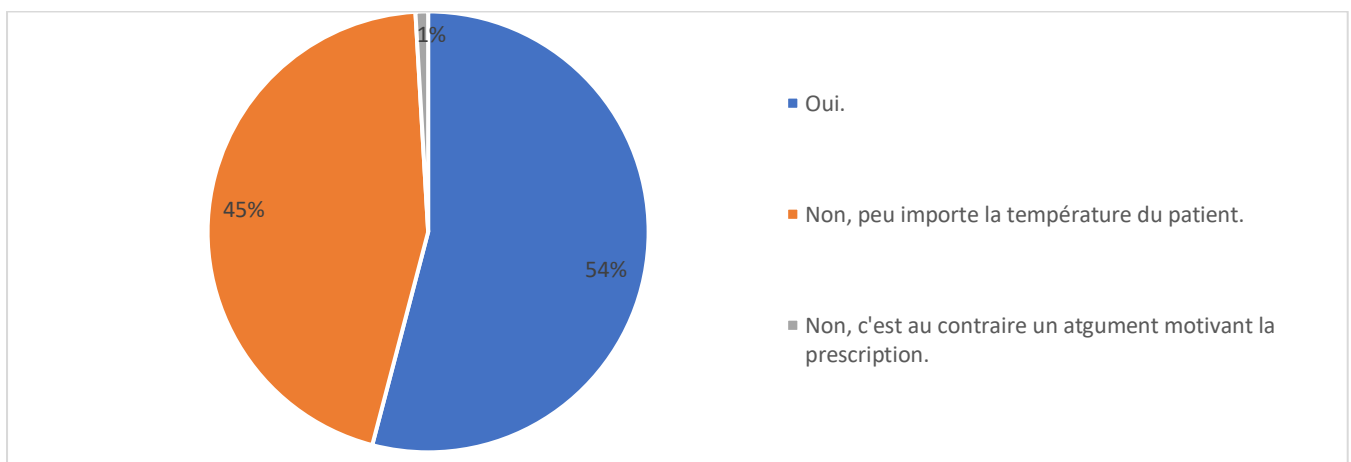
**Figure 3 : Effets indésirables redoutés lors de la prescription d'anti-inflammatoires en contexte infectieux.**

Un tableau clinique apparaissant comme grave semble être un frein à la prescription de ces médicaments chez la majorité des médecins (72%) et il est intéressant de constater que chez les 28% restant pour qui un tableau clinique a priori sévère motive une prescription d'AI, la totalité plébiscite les corticoïdes.



**Figure 4 : Conduite lorsque le tableau clinique infectieux présenté par le patient paraît sévère.**

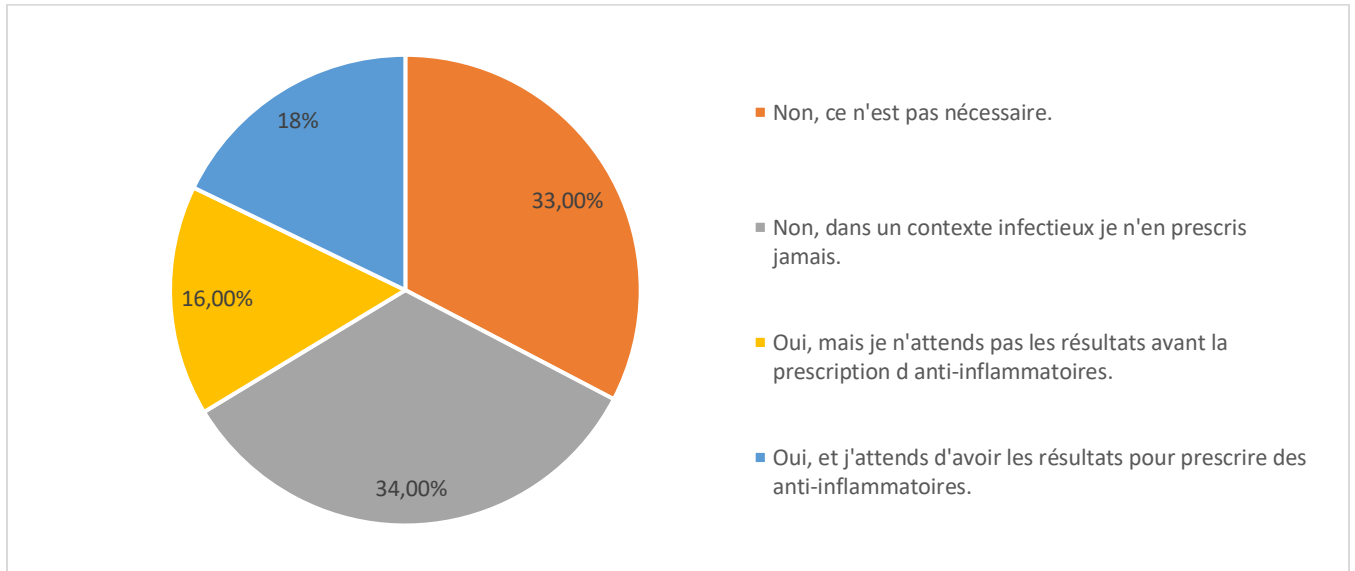
La présence de fièvre est un frein à la prescription de des anti-inflammatoires dans 54% des cas.



**Figure 5 : Existence d'un frein à la prescription d'anti-inflammatoires liée à la fièvre.**

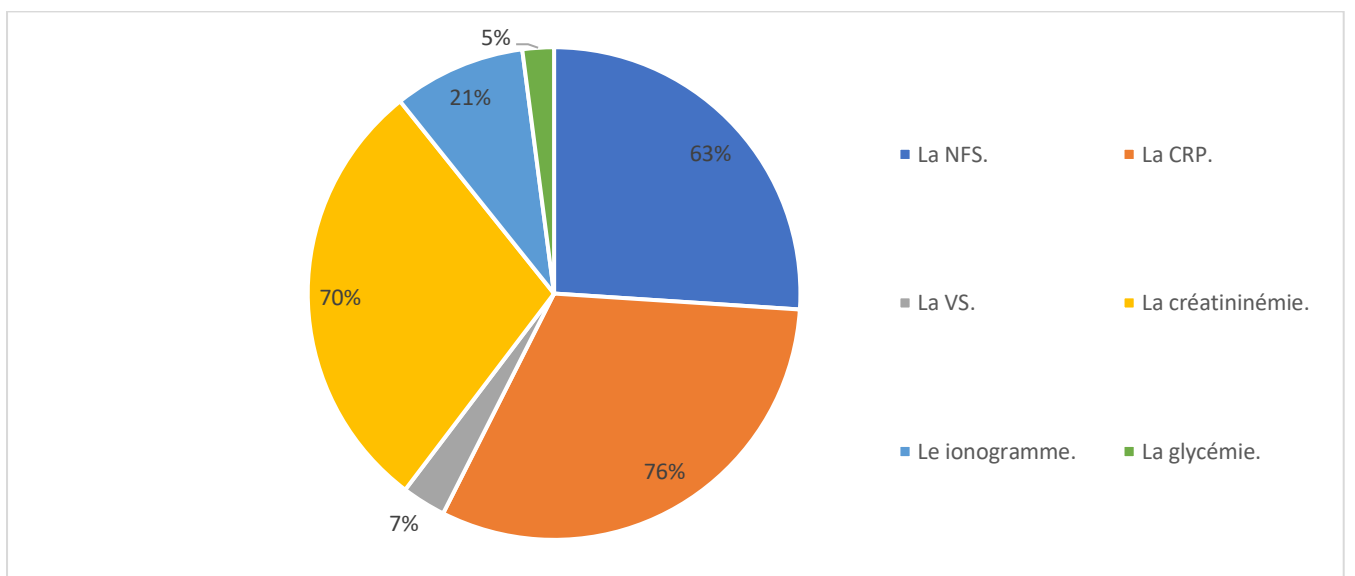
### 3.4. Bilans et prescription d'anti-inflammatoires

Un bilan sanguin préalable à la prescription d'anti-inflammatoires est demandé par 17% des médecins prescripteurs parmi les répondants.



**Figure 6 : Prescription d'un bilan sanguin préalable, dans un contexte infectieux, à la prise d'anti-inflammatoires.**

Les marqueurs suivants sont recherchés :



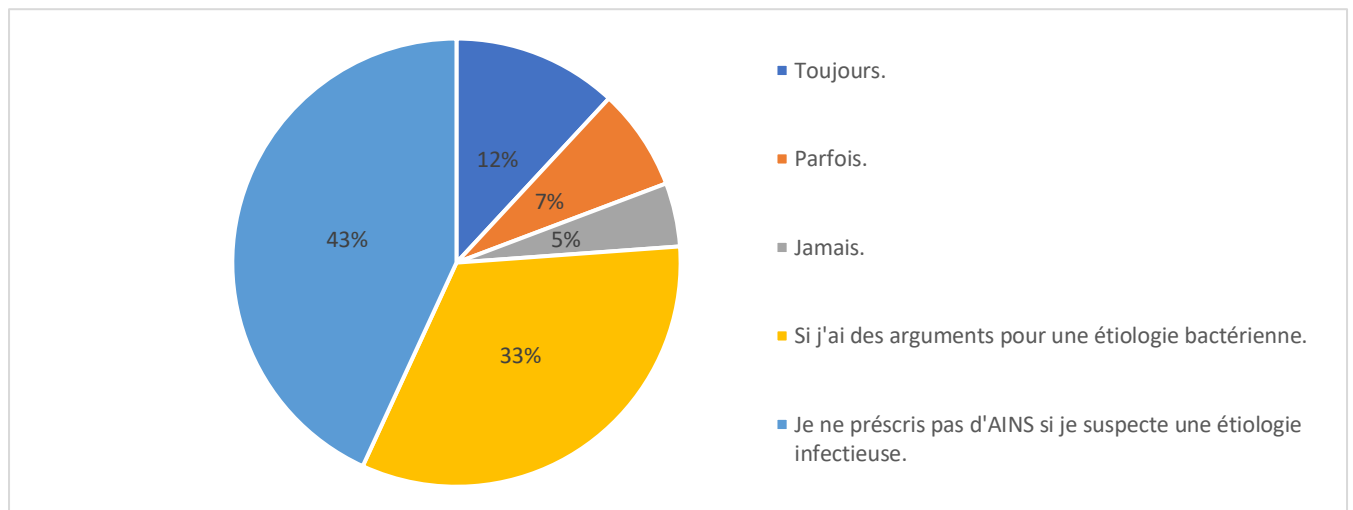
**Figure 7 : Marqueurs recherchés lors de la prescription d'un bilan préalable à la prise d'anti-inflammatoires.**



### 3.5. Prescription d'anti-inflammatoire selon la microbiologie.

Chez les médecins répondants, 46% sont plus enclins à prescrire des anti-inflammatoires lorsque l'infection est virale. Quelle que soit l'étiologie microbiologique, 50% des médecins sondés pensent que les corticoïdes sont moins à risque de complications que les AINS.

En cas de prescription d'AINS dans un contexte infectieux, 12% des sondés associent systématiquement un antibiotique « en couverture », 7% en prescrivent « parfois » et 33% en présence d'arguments pour une étiologie bactérienne.



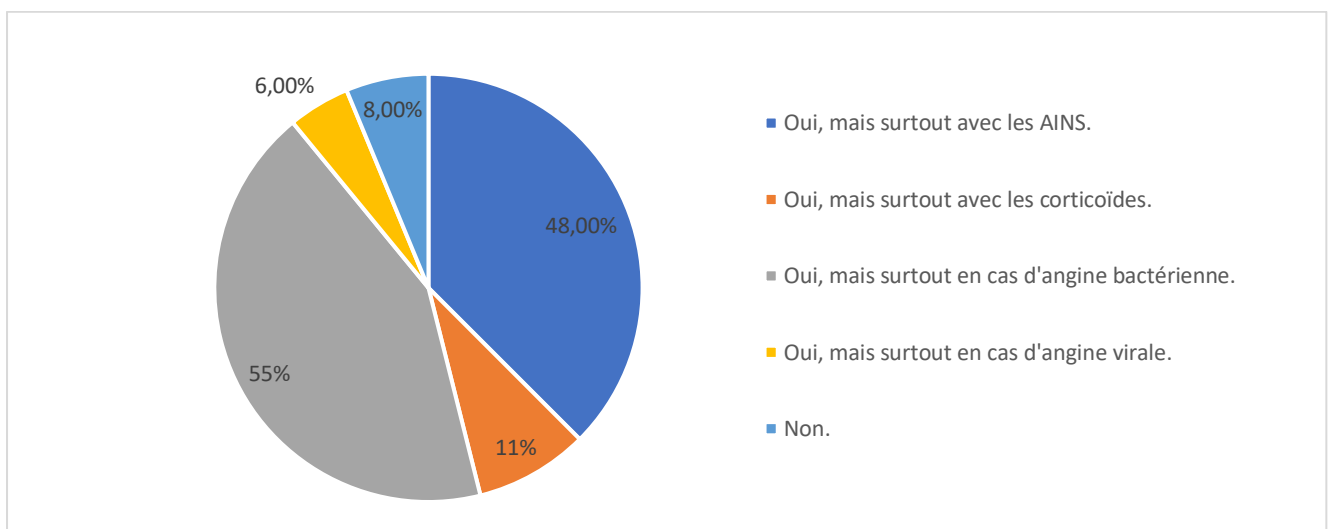
**Figure 8 : Couverture antibiotique associée à la prescription d'anti-inflammatoires.**

Ces co-prescriptions d'antibiothérapies « préventives » représentent une part importante des antibiotiques prescrits dans les infections ORL pour plus d'un quart des médecins concernés par cette association (26%).

#### 4. Sur l'usage des anti-inflammatoires dans l'angine.

Dans l'angine plus particulièrement, il ressort chez les médecins sondés que les anti-inflammatoires présentent bien un risque d'aggravation de l'infection, et ce plus particulièrement avec les AINS (48%) et plus particulièrement en cas d'angine bactérienne (55%).

A noter que 8% des médecins interrogés ne redoutent pas d'extension de l'infection lors de la prescription d'anti-inflammatoires dans l'angine.



**Figure 9 : Risque d'aggravation de l'infection en cas de prescription d'anti-inflammatoires dans l'angine.**

Pour le traitement de l'angine, 76 % des médecins déclarent ne jamais prescrire d'anti-inflammatoires.

##### 4.1. Utilisation du TDR

Un Test de diagnostic rapide des angines à Streptocoques du groupe A (TDR) est utilisé par 80% des médecins sondés.

En cas de TDR positif, des AINS sont prescrits « parfois » par 13% des médecins et « jamais » dans 87% des cas. Les prescriptions de corticoïdes sont légèrement plus fréquentes avec 17% des sondés déclarant en prescrire parfois en cas de TDR positif.

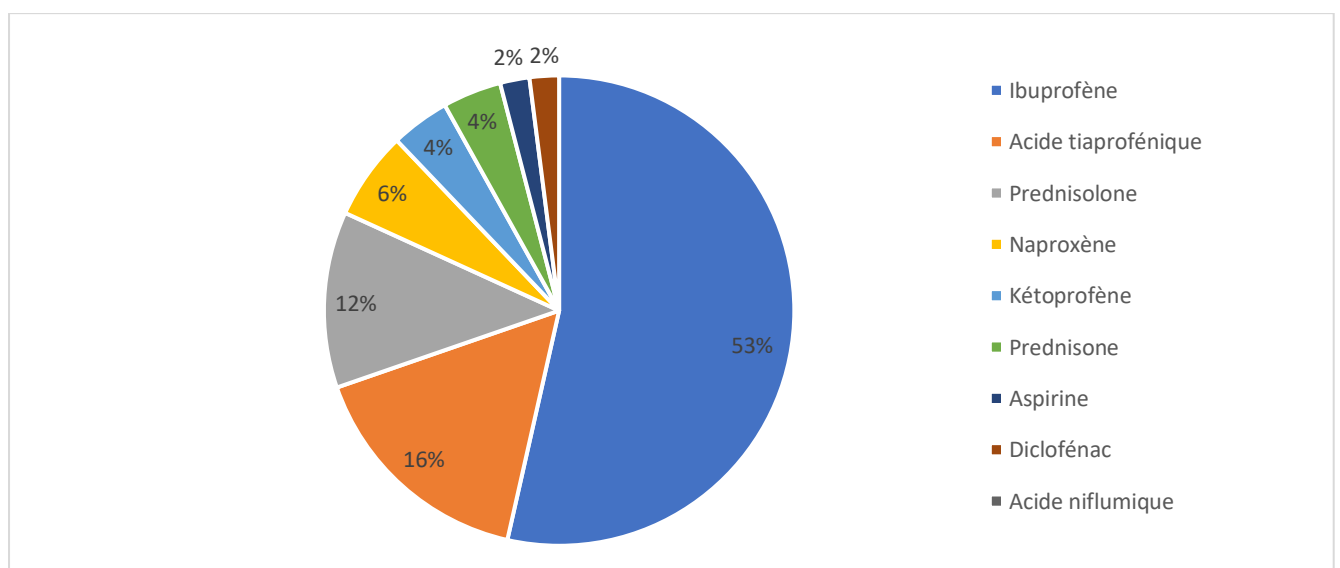
#### 4.2. Molécules et modalités de prescription.

Dans l'angine, un tableau clinique sévère motive une prescription d'anti-inflammatoires dans 15% des cas. AINS et corticoïdes sont alors prescrits dans des proportions sensiblement similaires (respectivement 12% et 14% des cas).

La galénique privilégiée est la forme per os en cure courte de 1 à 3 jours dans 70% des cas.

Chez les médecins prescrivant des AINS dans l'angine, les dérivés de l'acide propionique sont largement plébiscités avec l'ibuprofène arrivant largement en tête (53%) devant l'acide tiaprofénique (16%).

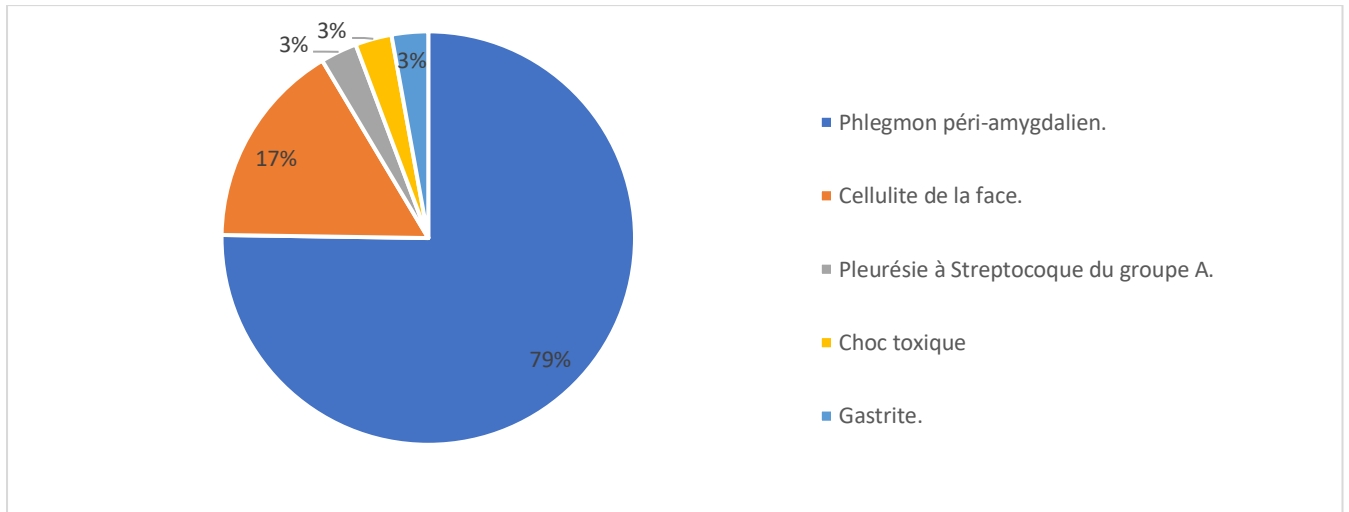
La question ayant été mal comprise par certains médecins, des corticoïdes ont été cités dans 20% des réponses, la prednisolone arrivant en tête (12%) devant la prednisone et le kétoprofène cités chacun par 4% des sondés.



**Figure 10 : Molécules préférentiellement prescrites en cas d'administration d'AINS dans l'angine.**

### 4.3. Effets indésirables reportés.

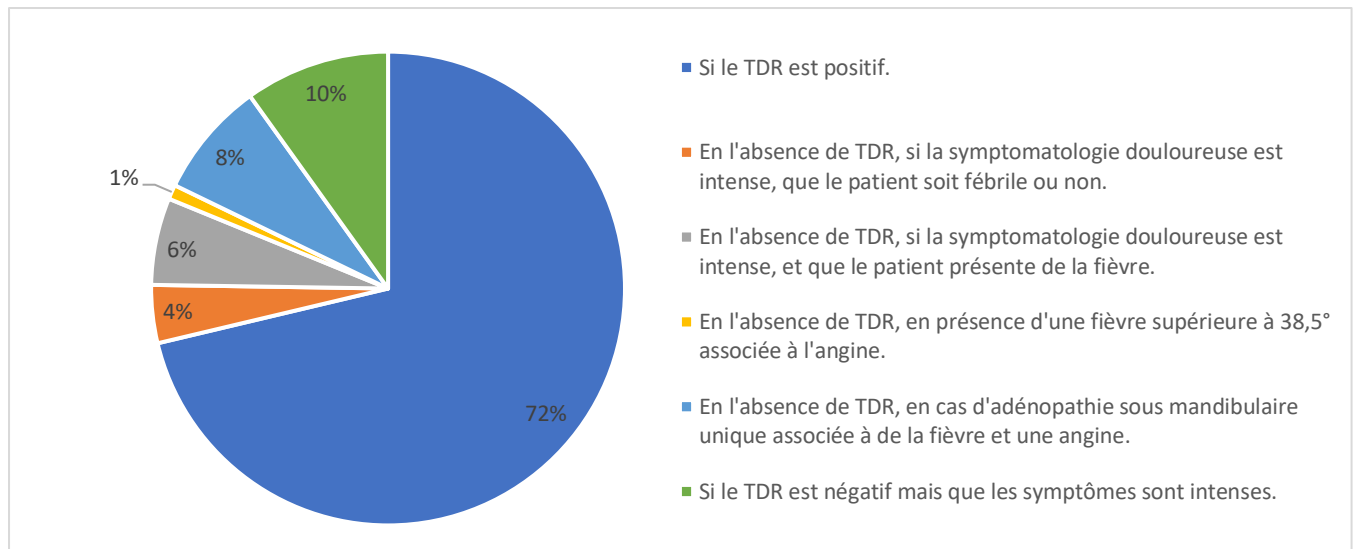
Chez les médecins prescrivant des anti-inflammatoires dans l'angine, 27% déclarent avoir déjà eu à déplorer des complications infectieuses. Le phlegmon péri-amygdalien est la complication la plus fréquente (79% des complications déplorées), loin devant la dermo-hypodermite de la face ou cellulite de la face (17%).



**Figure 11: Effets indésirables déplorés lors de l'usage d'anti-inflammatoires dans le cadre de l'angine.**

### 4.4. Antibiothérapie dans l'angine

Une antibiothérapie est prescrite dans l'angine seulement si le TDR est positif chez 71% des sondés. En cas de TDR négatif, 10% des répondant prescrivent tout de même un antibiotique en cas de symptomatologie intense.



**Figure 12 : Situations justifiant d'une antibiothérapie dans l'angine.**

Le choix de la molécule antibiotique se porte sur l'amoxicilline dans une grande majorité des cas (96%), loin devant l'augmentin (3%) et les macrolides (1%).

## 5. Différences ville / hôpital

L'effectif de médecins répondant étant trop faible, il est difficile de mettre en évidence des différences, toutefois il existe des tendances.

Dans un contexte infectieux, les médecins hospitaliers déclarent pour 56% d'entre eux ne jamais prescrire d'anti-inflammatoires contre seulement 30% des médecins généralistes.

Un bilan est préalablement prescrit à toute prescription dans un contexte infectieux chez 52% des médecins hospitaliers contre 29% des médecins généralistes.

Dans le cadre de l'angine plus spécifiquement, 87% des médecins hospitaliers déclarent ne jamais prescrire d'anti-inflammatoires contre 73% chez les médecins généralistes.

En ce qui concerne la démarche diagnostique, 87% des médecins hospitaliers déclarent réaliser systématiquement un TDR contre 73% des médecins généralistes. En cas de positivité du TDR, dans une grande majorité des cas (96%) les hospitaliers ne prescrivent pas d'anti-inflammatoires, corticoïdes comme AINS, alors que chez les médecins généralistes 15% prescrivent parfois des AINS et 20% prescriront parfois des corticoïdes.

Enfin concernant l'antibiothérapie de l'angine, 100% des médecins généralistes déclarent prescrire de l'Amoxicilline, contre 83% des médecins hospitaliers qui dans 13% des cas lui préfèrent l'Augmentin et les Macrolides dans 4% des cas.

## **DISCUSSION**

---

Notre étude montre que la notion de risques liés aux anti-inflammatoires dans un contexte infectieux chez les médecins généralistes existe mais est très disparate.

Dans un contexte infectieux, les corticoïdes n'apparaissent pas moins à risque que les AINS et sont même plus susceptibles d'être prescrits en cas de critères cliniques de gravité.

Dans le cadre de l'angine cependant, une crainte particulière existe où la prescription d'AINS apparaît comme spécifiquement à risques, et ce d'autant plus si l'angine est d'étiologie bactérienne.

### **1. Effet thérapeutique recherché**

Chez les médecins interrogés, le principal effet thérapeutique recherché est la réduction de la durée des symptômes (30%) suivi de près par l'effet antalgique (28%). Rappelons que la monographie de l'ibuprofène, chef de file des AINS et disponible sans ordonnance, mentionne bien que les premières indications de la molécule sont le traitement de la douleur et de la fièvre. Si les AINS sont recommandés en 2<sup>ème</sup> intention du traitement de la douleur chez l'enfant par la SFORL (28), aucune preuve n'existe quant à leur possible effet sur la durée des symptômes. Ils ne sont jamais recommandés dans les pathologies ORL de l'adulte (27).

La réduction de durée des symptômes potentiellement provoquée par la corticothérapie est, d'après la littérature, très modérée (41) (42).

Concernant les infections ORL, les recommandations existantes sont en faveur d'un usage des corticoïdes en traitement adjuvant uniquement dans la sinusite aiguë hyperalgique de l'adulte où, « ils pourraient être utiles » (27) sans que cette utilité ne soit explicitée. Comme nous l'avons vu précédemment, les différentes études publiées sur le sujet sont hétérogènes et contradictoires.

## **2. Généralités sur la prescription**

### **2.1. Indications des anti-inflammatoires**

Même si le risque de complication infectieuse des anti-inflammatoires est très largement redouté (dans 95% des cas), seulement 38% des médecins interrogés déclarent ne jamais en prescrire dans un contexte infectieux.

La prescription d'une corticothérapie n'est pas anodine mais d'après les sondés, la principale pathologie infectieuse justifiant d'un usage des anti-inflammatoires est la laryngite aiguë. Ceci est en accord avec les données de la littérature car bien qu'aucune recommandation n'établisse l'utilité de la corticothérapie, son usage dans la laryngite aiguë de l'enfant est admis (36) et largement répandu.

Des signes de gravité clinique dans un contexte infectieux motivent la prescription de corticoïdes chez plus d'un quart des sondés (28%), sans qu'aucun des 109 médecins interrogés ne juge pertinent l'usage des AINS. Ces réponses sont cohérentes avec la littérature. En effet, les corticoïdes sont recommandés dans certaines pathologies graves, notamment en réanimation, alors qu'aucune recommandation ne préconise l'emploi des AINS.

Cependant dans notre étude, la croyance communément répandue qui voudrait que le AINS soient plus à risque de complications infectieuses que les corticoïdes n'est pas vérifiée. Dans un contexte infectieux, 50% jugent les AINS plus à risque de complications que les corticoïdes quand 50% ne les trouvent pas plus dangereux. Comme relaté dans l'introduction, une tendance claire émerge pourtant ces dernières années visant à démontrer une association entre prise d'AINS et survenue de complications infectieuses, notamment à SGA.



## **2.2. Données de pharmacovigilance**

Devant l'augmentation des signalements d'effets indésirables graves dus à la prise d'AINS en traitement de la fièvre et ou de la douleur dans certaines pathologies infectieuses, notamment de la peau et des tissus mous ainsi que dans les infections pleuro-pulmonaires, un point d'information de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a été publié en avril 2019 (75).

Celui-ci met en garde les praticiens sur l'existence d'un lien au niveau de preuve suffisant entre usage des AINS et survenue de complications infectieuses graves, justifiant la restriction des indications de prescription. Toutefois aucune mesure effective n'a été prise depuis sa publication ni aucune nouvelle recommandation publiée.

Cette note fait suite à un rapport de pharmacovigilance (dont une partie est présentée en annexe), commandité par l'ANSM, devant l'importance en nombre et en gravité des signalements (76). Ce rapport est fondé sur l'analyse des cas graves d'infections déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Tours et de Marseille, où l'ibuprofène et le kétoprofène étaient imputés suspects, de 2000 à 2018.

Il conclut, en cas d'infection bactérienne débutante, cutanée ou pulmonaire à streptocoque pyogenes ou pneumocoque, que l'usage d'ibuprofène pour la fièvre ou la douleur augmente les risques de complications bactériennes graves, et ce probablement en favorisant la croissance et la dissémination bactérienne et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie.

Concernant les infections du SNC et de la sphère ORL les cas graves reportés sont moins nombreux, probablement du fait d'une sous notification importante des effets indésirables graves, et un plus grand nombre d'études est à ce jour nécessaire pour confirmer ce risque qui reste cependant fortement suspecté.

Les cas rapportés concordant avec les données pharmaco-épidémiologiques, et devant la gravité de ces pathologies parfois compliquées de décès ou de séquelles importantes, la prise de certaines mesures semble indiquer. Ainsi toujours d'après ce rapport, des mesures de restriction d'accès aux AINS devraient être prises telles que :

- lister l'ibuprofène et le kétoprofène ;
- contre-indiquer ces molécules dans les situations à risque d'infection invasive de la peau et des tissus mous à *S. pyogenes*, c'est-à-dire la varicelle et toutes les lésions cutanées inflammatoires, et dans les situations à risque de pneumonies aiguës communautaires, c'est-à-dire toute manifestation respiratoire fébrile ou non ;
- informer les professionnels de santé, les patients et les parents des circonstances à risque élevé (varicelle, infection ou lésion cutanée, manifestations respiratoires) qui doivent conduire à ne pas prendre, prescrire ou donner d'ibuprofène en ciblant les germes les plus à risque pour les médecins ;
- transmettre 2 signaux à l'Europe : « Infection invasive de la peau et des tissus mous à *Streptocoque pyogenes* avec l'ibuprofène en traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur » et « Forme grave de pneumonie aiguë communautaire bactérienne avec l'ibuprofène en traitement symptomatique de la fièvre ou la douleur ».

### **2.3. Co-prescriptions antibiotiques et anti-inflammatoires**

Pour les médecins interrogés, une étiologie supposée virale ne semble pas nécessairement moins à risque de complications qu'une étiologie bactérienne en cas de prise d'anti-inflammatoires. Pourtant une antibiothérapie « préventive » est systématiquement ou parfois associée à la prescription d'anti-inflammatoires dans 19% des cas, en cas d'arguments pour une étiologie bactérienne dans 33% des cas. Ainsi pour 26% des médecins prescrivant des antibiothérapies en association aux anti-inflammatoires, ces dernières représentent une part importante de leur prescription d'antibiotiques.

Si dans certaines pathologies ORL un traitement antibiotique est justifié (angines en cas de TDR positif, otite moyenne aiguë purulente, certaines sinusites) (27), aucune recommandation n'indique un usage préventif des antibiotiques en cas de prescription d'anti-inflammatoires dans un contexte infectieux et l'intérêt de cette co-prescription

n'a jamais été démontré (15) (21). De telles pratiques pourraient engendrer une surconsommation d'antibiotiques et favoriser l'émergence de résistances.

### **3. Anti-inflammatoires et angine.**

#### **3.1. Molécules et modalités de prescription.**

Dans l'angine, les médecins interrogés semblent particulièrement réticents à prescrire des anti-inflammatoires, ainsi 76% des médecins interrogés déclarent ne jamais en prescrire dans ce cadre. Contrairement aux réponses données pour un contexte infectieux plus général, dans le cas plus spécifique de l'angine seulement 11% des répondants craignent une aggravation de l'infection en cas de corticothérapie contre 48% en cas de prise d'AINS, et ce risque serait majoré en cas d'étiologie bactérienne. Aucune donnée ne contre-indique pourtant formellement l'utilisation des AINS dans cette pathologie.

Les craintes des médecins telles qu'observées semblent donc corroborer les données de la littérature et du rapport de pharmacovigilance. La prise d'AINS dans l'angine bactérienne (et donc à *Streptocoque pyogenes*) apparaît aux médecins comme particulièrement à risque de complications infectieuses, et ce même en l'absence de recommandations.

Une angine avec des critères cliniques de sévérité reste cependant un facteur justifiant une prescription d'anti-inflammatoires (stéroïdiens ou non) pour 15% des sondés. Une fois de plus, aucune société savante ne préconise l'usage des anti-inflammatoires, stéroïdiens ou non en cas d'angine hyperalgique ou à la symptomatologie bruyante.

En cas de prescription d'AINS, comme dans la plupart des études, l'ibuprofène en cure courte (1 à 3 jours, à la dose de 400 mg trois fois par jour) est la molécule préférentiellement prescrite par les médecins (21), (30) (15).

### **3.2. Effets indésirables reportés**

Des complications infectieuses par suite d'une prescription d'anti-inflammatoires dans l'angine ont été relevées chez 27% des sondés. Dans presque 80% des cas il s'agissait d'un phlegmon péri-amygdalien, complication infectieuse la plus fréquente des pathologies de la tête et du cou, pour laquelle les anti-inflammatoires (AINS et glucocorticoïdes) sont fortement suspectés d'être des facteurs de risque (44), (45), (30), (15), (76).

### **3.3. Utilisation du TDR :**

78% des médecins généralistes et 87% des médecins hospitaliers déclarent réaliser systématiquement un TDR en cas de suspicion clinique d'angine. Ce chiffre semble particulièrement élevé.

D'après la CPAM de des Flandres, seulement 40% des médecins généralistes de la communauté d'agglomération ont commandé au moins 1 boîte de TDR sur l'ensemble de l'année 2019.

Nous n'avons malheureusement pas réussi à avoir de réponse de la CPAM de la Côte d'Opale afin d'obtenir les chiffres concernant l'agglomération de Boulogne-sur-Mer. Une étude descriptive réalisée en 2011 sur l'utilisation du TDR dans l'angine chez les médecins généralistes et pédiatres du Nord Pas-de-Calais (77) trouvait quant à elle un taux d'utilisation du TDR de 63% chez cette population de médecins (différente cependant de celle étudiée dans le présent travail).

### **3.4. Antibiothérapie dans l'angine**

La prescription d'une antibiothérapie dans l'angine est, dans 72% des cas, uniquement dictée par la positivité du TDR. Une antibiothérapie est tout de même prescrite en cas de TDR négatif dans 10% des cas si la symptomatologie est bruyante.

Enfin en traitement de l'angine, l'amoxicilline est l'antibiotique prescrit par 100% des médecins généralistes et 83% des médecins hospitaliers. Les praticiens suivent ainsi dans leur quasi-totalité les recommandations qui placent l'amoxicilline en antibiothérapie de première intention dans l'angine (78).

#### **4. Limites et biais**

Notre travail est soumis à plusieurs biais limitant la portée des résultats.

Notre étude est limitée du fait du faible échantillonnage de médecins contactés, dû en partie à la difficulté de contacter des médecins généralistes.

Une étude plus longue et touchant une zone géographique plus étendue serait nécessaire. Cibler les populations de médecins de premier recours des communautés d'agglomération de Boulogne et de Dunkerque ne permet pas de généraliser les résultats ne serait-ce qu'à l'échelle régionale.

Les médecins déclarés comme praticiens hospitaliers sont assimilés dans notre étude aux médecins urgentistes, mais il est plausible que des médecins généralistes exerçant dans des services hospitaliers aient été assimilés à des urgentistes.

La représentativité de cet échantillon est également à questionner. On peut supposer que des médecins prenant régulièrement des gardes en Maison médicale ou ceux membres de groupes de formation médicale continue soient plus enclins à suivre les données de la littérature et les règles de bonne pratique, bien qu'aucune donnée de la littérature ne soit disponible concernant l'impact des FMC sur les pratiques des médecins généralistes en France.

Toutes les données recueillies à l'aide du questionnaire sont des données déclaratives, elles sont donc soumises à un biais de réponse.

*Neïla Aïssat*

Enfin un grand nombre de questions portant sur les anti-inflammatoires en général, il est difficile de mettre en évidence des différences de pratique claires entre usage des corticoïdes et des AINS.

## **CONCLUSION**

---

L'utilisation des anti-inflammatoires dans les infections et notamment dans l'angine reste discutée chez les médecins de villes et urgentistes. Leur utilisation reste polymorphe mais les glucocorticoïdes semblent être plus utilisés en cas de symptomatologie infectieuse intense. Dans l'angine, par suite de ces traitements prescrits à des fins symptomatiques, des complications infectieuses sont fréquemment relevées. L'utilisation concomitante d'antibiotiques à des fins préventives reste fréquente.

L'hétérogénéité des pratiques incite à la réalisation d'études randomisées sur l'utilisation des anti-inflammatoires en médecine ambulatoire, dans un contexte infectieux.

## REFERENCES

---

1. Base de données SFMG.docx.
2. Bulletin\_national\_informations\_oscour\_572\_150316 (1).pdf.
3. Angine : définition fiche VIDAL [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recommandations/imprimer/1441/angine/>
4. Delga C, Megnin Y, Oustric S, Laurent C, Pauly L, Vergez J-P, et al. Pression de prescription : étude pilote en médecine générale. *Therapies*. nov 2003;58(6):513-7.
5. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. 2013;36.
6. Bennani-Baïti AA, Benbouzid A, Essakalli-Hossyni L. Cervicofacial cellulitis: The impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs. A study of 70 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. sept 2015;132(4):181-4.
7. Eter EG, Khazzaka A, Mneimneh W, Karam-Sarkis D, Haddad A, Sarkis R. Does diclofenac increase the risk of cervical necrotizing fasciitis in a rat model? *Int J Exp Pathol*. févr 2009;90(1):58-65.
8. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. juin 2014;510(7503):92-101.
9. Voiriot G, Chalumeau M, Messika J, Basille D, Philippe B, Ricard J-D, et al. Risks associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs during pneumonia. *Rev Mal Respir*. avr 2018;35(4):430-40.
10. Bryant AE, Bayer CR, Huntington JD, Stevens DL. Group A Streptococcal Myonecrosis: Increased Vimentin Expression after Skeletal-Muscle Injury Mediates the Binding of *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis*. 15 juin 2006;193(12):1685-92.
11. Duggan KC, Hermanson DJ, Musee J, Prusakiewicz JJ, Scheib JL, Carter BD, et al. (R)-Profens Are Substrate-Selective Inhibitors of Endocannabinoid Oxygenation by COX-2. *Nat Chem Biol*. nov 2011;7(11):803-9.
12. Sardinha J, Kelly MEM, Zhou J, Lehmann C. Experimental Cannabinoid 2 Receptor-Mediated Immune Modulation in Sepsis. *Mediators Inflamm*. 2014.
13. CORTICOIDES collège pharmaco.docx.
14. Rinehart JJ, Balcerzak SP, Sagone AL, LoBuglio AF. Effects of Corticosteroids on Human Monocyte Function. *J Clin Invest*. 1 déc 1974;54(6):1337-43.



15. Feasson T, Debeaupte M, Bidet C, Ader F, Disant F, Ferry T, et al. Impact of anti-inflammatory drug consumption in peritonsillar abscesses: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* déc 2016;16(1):432.
16. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(4).
17. Corticosteroids as Adjunctive Therapy for Severe *Pneumocystis carinii* Pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome — A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial | *NEJM*.
18. Aslangul E, Le Jeune C. Place des corticoïdes dans le traitement des infections. *Presse Médicale.* avr 2012;41(4):400-5.
19. Roquilly A, Asehnoune K. Corticoïdes et sepsis. *Anesth Réanimation.* mai 2019;5(3):186-92.
20. Pilly E. *Maladies infectieuses et tropicales* / E. Pilly ; ouvrage du Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, CMIT [coordinateurs de l'édition 2020 Catherine Chirouze, Olivier Épaulard, Rozenn Le Berre]. 27e édition. Paris: Édition Alinéa Plus; 2019. 720 p.
21. for the French PTA Study Group, Lepelletier D, Pinaud V, Le Conte P, Bourigault C, Asseray N, et al. Peritonsillar abscess (PTA): clinical characteristics, microbiology, drug exposures and outcomes of a large multicenter cohort survey of 412 patients hospitalized in 13 French university hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* mai 2016;35(5):867-73.
22. Collège national des généralistes enseignants France, Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique France, Gay Bernard, Beis Jean-Noël, Trinh Duc Albert, Bouget Jacques. *Thérapeutique en médecine générale* / [sous l'égide de l'Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (APNET) et du Collège national des généralistes enseignants (CNGE) ; coordination Pr Bernard Gay, Pr Jean Noël Beis, Dr Albert Trinh-Duc, Pr Jacques Bouget]. 2e édition. Saint-Cloud: Global Média santé; 2013. 842 p.
23. Frigon M, Québec (Province), Ministère de la santé et des services sociaux, Direction des communications. *Les infections invasives à streptocoque du groupe A guide d'intervention* [Internet]. Québec: Ministère de la santé et des services sociaux, Direction des communications; 2010.
24. Riegel Philippe, Lina Gérard, Freney Jean. *Précis de bactériologie clinique* / [sous la direction de] Jean Freney,... Philippe Riegel,... ; [avec la participation de 185 auteurs] [préface de Gérard Lina et Jean Freney]. 3e édition. Paris: éditions ESKA; 2018. xii+1744.

25. AINS reco VIDAL.html.
26. SOLUPRED - EurekaSanté par VIDAL.html.
27. 2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf.
28. Couloigner PV, Jean P, Treluyer M. AINS et infections ORL pédiatriques. :49.
29. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 nov 2012;55(10):1279-82.
30. for the French PTA Study Group, Lepelletier D, Pinaud V, Le Conte P, Bourigault C, Asseray N, et al. Is there an association between prior anti-inflammatory drug exposure and occurrence of peritonsillar abscess (PTA)? A national multicenter prospective observational case–control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* janv 2017;36(1):57-63.
31. Pinaud V, Ballereau F, Corvec S, Ferron C, Bordure P, Caillon J, et al. Analyse de l'exposition préalable aux anti-inflammatoires et aux antibiotiques d'une cohorte de 34 patients hospitalisés au CHU de Nantes pour phlegmon périamygdalien. *Médecine Mal Infect.* 1 déc 2009;39(12):886-90.
32. Demeslay J, De Bonnecaze G, Vairel B, Chaput B, Pessey J-J, Serrano E, et al. Possible role of anti-inflammatory drugs in complications of pharyngitis. A retrospective analysis of 163 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 1 nov 2014;131(5):299-303.
33. Thiebaut S, Duvillard C, Romanet P, Folia M. [Management of cervical cellulitis with and without mediastinal extension: report of 17 cases]. *Rev Laryngol - Otol - Rhinol.* 2010;131(3):187-92.
34. Gates A, Gates M, Vandermeer B, Johnson C, Hartling L, Johnson DW, et al. Glucocorticoids for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2018 [cité 10 juin 2020];(8).
35. Revue Prescrire. Corticothérapie dans les infections aiguës de la sphère ORL. 2001;21(no219):531-534 (14 ref.).
36. Collège National des Pédiatres Universitaires (CNPU). Détresse respiratoire aiguë chez le nourrisson et l'enfant.
37. McGowan JE, Chesney PJ, Crossley KB, LaForce FM. Guidelines for the Use of Systemic Glucocorticosteroids in the Management of Selected Infections. *J Infect Dis.* 1 janv 1992;165(1):1-13.

38. Improvement S on M of S and C on Q. Clinical Practice Guideline: Management of Sinusitis. *Pediatrics*. 1 sept 2001;108(3):798-808.
39. Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, Busse WW, Druce HM, Metzger WJ, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1 déc 1993;92(6):812-23.
40. Infections ORL Med mal infect.pdf.
41. O'Brien JF, Meade JL, Falk JL. Dexamethasone as adjuvant therapy for severe acute pharyngitis. *Ann Emerg Med*. févr 1993;22(2):212-5.
42. Marvez-Valls EG, Ernst AA, Gray J, Johnson WD. The Role of Betamethasone in the Treatment of Acute Exudative Pharyngitis. *Acad Emerg Med*. 1998;5(6):567-72.
43. Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A, Aboujaib MF, AlKheder MA, Al Hammad MF. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 8 nov 2015
44. Petitpas F, Blancal J-P, Mateo J, Farhat I, Naija W, Porcher R, et al. Factors Associated With the Mediastinal Spread of Cervical Necrotizing Fasciitis. *Ann Thorac Surg*. janv 2012;93(1):234-8.
45. Nougué H, Le Maho A-L, Boudiaf M, Blancal J-P, Gayat E, Le Dorze M, et al. Augmentation des complications des cellulites cervico-faciales par la prise orale de glucocorticoïdes avant l'admission. *Ann Fr Anesth Réanimation*. sept 2014;33:A396-7.
46. Kent S, Henedige A, McDonald C, Henry A, Dawoud B, Kulkarni R, et al. Systematic review of the role of corticosteroids in cervicofacial infections. *Br J Oral Maxillofac Surg*. avr 2019;57(3):196-206.
47. Hur K, Zhou S, Kysh L. Adjunct steroids in the treatment of peritonsillar abscess: A systematic review: Steroids and Peritonsillar Abscess. *The Laryngoscope*. janv 2018;128(1):72-7.
48. Sadeghirad B, Siemieniuk RAC, Brignardello-Petersen R, Papola D, Lytvyn L, Vandvik PO, et al. Corticosteroids for treatment of sore throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 20 sept 2017;j3887.
49. Cassan S, Thompson MJ, Perera R, Glasziou PP, Mar CBD, Heneghan CJ, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2020.
50. Basille D, Plouvier N, Trouve C, Duhaut P, Andrejak C, Jounieaux V. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs may Worsen the Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort Study. *Lung*. avr 2017;195(2):201-8.

51. Dirou S, Voiriot G. Anti-inflammatoires et pneumonie aiguë communautaire. *Rev Mal Respir.* oct 2015;32(8):841-4.
52. Aronoff DM, Bloch KC. Assessing the relationship between the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and necrotizing fasciitis caused by group A streptococcus. *Medicine (Baltimore).* juill 2003;82(4):225-35.
53. Dubos F, Hue V, Grandbastien B, Catteau B, Martinot A. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Acta Derm Venereol.* 2008;88(1):26-30.
54. Le Turnier P, Boutoille D, Joyau C, Veyrac G, Asseray N. Bacterial infections and NSAIDs exposure? Seek septic complications. *Eur J Intern Med.* 1 juin 2017;41:e33-4.
55. Rimalho A, Riou B, Richard C, Auzepy P. Fulminant Necrotizing Fasciitis and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *The Journal of Infectious Diseases,* 1987-01-01, Vol. 155 (1), p.143-146.
56. Brun-Buisson CJ, Saada M, Trunet P, Rapin M, Roujeau JC, Revuz J. Haemolytic streptococcal gangrene and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J Clin Res Ed.* 15 juin 1985;290(6484):1786.
57. Plainvert C, Doloy A, Loubinoux J, Lepoutre A, Collobert G, Touak G, et al. Invasive group A streptococcal infections in adults, France (2006–2010). *Clin Microbiol Infect.* 1 juill 2012;18(7):702-10.
58. Forbes N, Rankin AP. Necrotizing fasciitis and non steroidal anti-inflammatory drugs: a case series and review of the literature. *N Z Med J.* 26 janv 2001;114(1124):3-6.
59. Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2008;65(2):203-9.
60. Krige JEJ, Spence RAJ, Potter PC, Terblanche J. NECROTISING FASCIITIS AFTER DIFLUNISAL FOR MINOR INJURY. *The Lancet.* 28 déc 1985;326(8469):1432-3.
61. Colin-Jones DG, Maskell R. Acute renal failure associated with acute pyelonephritis and consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J Clin Res Ed.* 15 févr 1986;292(6518):487-8.
62. Williams AJ, Zardawi I, Walls J. DISSEMINATED ASPERGILLOSIS IN HIGH DOSE STEROID THERAPY. *The Lancet.* mai 1983;321(8335):1222.
63. Stuck et al\_1989\_Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids.pdf.

64. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 15 févr 2006;55(1):19-26.
65. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* mars 2018;378(9):809-18.
66. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Emergency and Critical Care Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 3 déc 2015.
67. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med.* 1 déc 2017;43(12):1751-63.
68. Fillâtre P, Revest M, Belaz S, Robert-Gangneux F, Zahar J-R, Roblot F, et al. Pneumocystose chez les patients immunodéprimés non infectés par le VIH. *Rev Médecine Interne.* mai 2016;37(5):327-36.
69. Evans DJ. The use of adjunctive corticosteroids in the treatment of pericardial, pleural and meningeal tuberculosis: Do they improve outcome? *Respir Med.* 1 juin 2008;102(6):793-800.
70. Hakim JG. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart.* 1 août 2000;84(2):183-8.
71. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, Beek D van de. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015.
72. Chidiac C, Lepout C, Lina B, Perronne C, Pouchain D, Quinet B, et al. SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE (SPILF) Président : Jean-Paul Stahl Maladies infectieuses et tropicales. CHU de Grenoble.
73. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 17 déc 1987;317(25):1565-70.
74. Meduri UG, Headley SA, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of Prolonged Methylprednisolone Therapy in Unresolving Acute Respiratory Distress Syndrome: a Randomized Controlled Trial: *Surv Anesthesiol.* juin 1999;43(3):135-6.

75. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information - ANSM \_ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.html.
76. Rapport \_PV\_AINS-Tours\_Marseille\_ 2019 (1).pdf.
77. Park Mira. Utilisation des tests de diagnostic rapide du streptocoque du groupe A dans l'angine de l'enfant par les pédiatres et les médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais / Mira Park ; sous la direction de Madame le Docteur V. Hue. S.l: sn; 2012. 52 p.
78. v1-fm\_rhino-angine\_adulte\_cd-171116.pdf.

## ANNEXES

---

### ANNEXE 1 :

#### Questionnaire sur l'utilisation des anti-inflammatoires dans un contexte d'angine : évaluation des pratiques en médecine de ville.

Bonjour, dans le cadre de mon travail de thèse de médecine générale à la faculté de Lille, voici un court questionnaire qui porte sur l'usage en médecine générale des AINS et des corticoïdes dans un contexte infectieux. Il s'adresse aux médecins généralistes et urgentistes. Il ne prend que quelques minutes à remplir et toutes les données sont anonymisées. Vous pouvez à tout moment retirer votre participation ou m'envoyer des questions en m'envoyant un mail à cette adresse : [neila.aissat.etu@univ-lille.fr](mailto:neila.aissat.etu@univ-lille.fr).

Si vous le souhaitez, je peux également vous faire parvenir une version manuscrite du travail final.

La place des anti-inflammatoires dans la prise en charge des infections est discutée tant dans leurs indications que dans leurs complications supposées. Nous désirons connaître les pratiques de prescription des AINS et des corticoïdes dans l'angine.

Merci d'avance de votre participation !

Neïla Aïssat.

Mail du délégué à la protection des données de l'université de Lille : [dpo@univ-lille.fr](mailto:dpo@univ-lille.fr).

\* : Question obligatoire.

: Question à choix multiples.

: Question à choix unique.

### Concernant votre pratique :

#### 1/ Vous êtes ?

- Médecin Généraliste
- Autre spécialité

#### 2 / Vous êtes ?

- une Femme
- un Homme

#### 3/ Quel âge avez-vous ?

- 25-34 ans
- 35-44 ans
- 45-54 ans
- 55-64 ans

- 65 ou plus

4/ Depuis quand exercez-vous ?

- < 5ans
- 5 à 9 ans
- 10 à 19 ans
- 20 à 29 ans
- 30 ans ou plus

5/ Dans quel(s) type(s) de structure exercez-vous ?

- Activité libérale en Cabinet médical seul
- Activité libérale dans un cabinet médical de groupe
- Maison de santé pluriprofessionnelle
- Activité salariée en milieu Hospitalier
- Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD)
- Autre :

6 / Où exercez-vous ?

- Pôle rural (commune de <2000 emplois)
- Pôle urbain moyen (< 10 000 emplois)
- Grand pôle urbain (> 10 000 emplois)
- Quel est le code postal de votre lieu d'exercice :

7/ Quelle est la taille approximative de votre patientèle ?

8/ Dans quelle ville avez-vous fait votre internat ?

9/ Avez-vous participé dernièrement à une FMC traitant de la pathologie infectieuse en général (depuis 2018) ?

- Oui.
- Non.

10/ Recevez-vous des visiteurs médicaux ?

- Oui
- Non
- Parfois, en fonction du temps disponible.

**Concernant votre usage des anti-inflammatoires (AI) :**

1/ Quelles sont pour vous les principales pathologies infectieuses, virales ou bactériennes, pour lesquelles une prescription d'anti-inflammatoires est possible (corticoïdes et/ou AINS) ? \* :

- Rhinite
- Sinusite
- Angine
- Laryngite
- Bronchite



- Erysipèle
- Aucune de ces propositions

2/ Quel est le principal effet attendu lors d'une prescription d'anti-inflammatoires dans un contexte infectieux ? \*

- Antalgique.
- Réduction de la durée des symptômes
- Antipyrétique
- Répondre à une demande du patient
- Je ne prescris jamais d'AI dans un contexte infectieux

3/ Dans un contexte infectieux, redoutez-vous des effets indésirables lors d'une prescription d'AI ? \*

- Oui
- Non

Si oui, lesquels ?

4/ Lorsque le tableau clinique infectieux présenté par le patient paraît sévère : \*

- Je suis plus enclin(e) à prescrire des anti-inflammatoires mais plutôt des corticoïdes
- Je suis plus enclin(e) à prescrire des anti-inflammatoires mais plutôt des AINS
- La sévérité du tableau aurait plutôt tendance à freiner ma prescription d'anti-inflammatoires

5/ Dans un contexte infectieux, la fièvre est-elle un frein à la prescription d'anti-inflammatoires ? \*

- Oui
- Non, peu importe la température du patient
- Non, c'est au contraire un argument motivant la prescription

6/ Dans un contexte infectieux, demandez-vous un bilan sanguin avant la prescription d'anti-inflammatoires ? \*

- Non, ce n'est pas nécessaire.
- Non, car je ne prescris pas d'anti-inflammatoires dans un contexte infectieux.
- Oui, mais je n'attends pas les résultats avant la prescription d'anti-inflammatoires
- Oui, et j'attends d'avoir les résultats pour prescrire des anti-inflammatoires

7/ Lorsque je prescris un bilan dans un contexte de prescription d'AI, les marqueurs suivants m'importent :

- La NFS
- La CRP
- La VS
- La créatininémie

- Le ionogramme
- La glycémie

8/ Quelle est votre opinion sur l'affirmation suivante : Je ne prescris des anti-inflammatoires, que lorsque je suis certain(e) que l'infection est d'origine virale. \*

- Complètement d'accord
- Plutôt d'accord
- Plutôt en désaccord
- Pas d'accord du tout

9/ Quelle est votre opinion sur l'affirmation suivante : Lorsque je suspecte un processus infectieux, viral ou bactérien, selon moi les corticoïdes sont moins à risque de complications que les AINS. \*

- Complètement d'accord
- Plutôt d'accord
- Plutôt en désaccord
- Pas d'accord du tout

10/ Quelle est votre opinion sur l'affirmation suivante : Lorsque je suspecte une étiologie infectieuse et que je prescris des AINS, j'associe un antibiotique en couverture. \*

- Toujours
- Parfois
- Jamais
- Si j'ai des arguments pour une étiologie bactérienne
- Je ne prescris pas d'AINS si je suspecte une étiologie infectieuse

11/ En cas d'accord avec la proposition ci-dessus, pensez-vous que ce cas de figure représente une part importante de vos prescriptions d'antibiotiques pour des infections ORL ?

- Oui
- Non

12/ Concernant l'angine, pensez-vous qu'il existe un risque que les anti-inflammatoires fassent "flamber" l'infection" ? \*

- Oui mais surtout avec les AINS
- Oui mais surtout avec les corticoïdes
- Oui mais surtout en cas d'angine bactérienne.
- Oui mais surtout en cas d'angine virale.
- Non

13/ Concernant l'angine, quels critères cliniques motivent votre prescription d'anti-inflammatoires ? \*

- Une angine érythémato-pultacée (angine « blanche ») sans fièvre
- Une angine érythémato-pultacée (angine « blanche ») associée à de la fièvre
- Une angine érythémateuse avec fièvre

- Une angine érythémateuse sans fièvre
- La présence d'une adénopathie associée à une angine
- La présence d'un phlegmon
- En cas d'angine, je ne prescris pas d'AI

14/ Concernant l'angine, réalisez-vous systématiquement un Test de diagnostic rapide (TDR) ? \*

- Oui, quel que soit l'aspect clinique et l'âge du patient
- Non, je me fie essentiellement à l'aspect clinique
- Oui, systématiquement chez l'enfant mais uniquement si les critères de Mac Isaac sont supérieurs à 2 chez l'adulte
- Oui, en appliquant les critères de Mac Isaac à tous les patients

15/ En cas de TDR positif, prescrivez-vous des AINS ? \*

- Toujours
- Parfois
- Jamais

16/ En cas de TDR positif, prescrivez-vous des corticoïdes ? \*

- Toujours
- Parfois
- Jamais

17/ Concernant l'angine, dans quels cas prescrivez-vous des anti-inflammatoires ? \*

- Même si l'angine semble être d'origine bactérienne, un tableau clinique sévère justifie la prescription d'anti-inflammatoires
- Les anti-inflammatoires sont prescrits systématiquement quelle que soit l'origine microbienne suspectée
- Les anti-inflammatoires sont prescrits systématiquement quelle que soit l'origine microbienne suspectée, mais une antibiothérapie est tout de même associée dans le doute
- En cas d'angine, je n'en prescris jamais.

18/ Concernant la prescription d'AI dans une angine, vous privilégiez \* :

- Les AINS
- Les corticoïdes
- Les deux indifféremment
- En cas d'angine, je n'en prescris jamais.

19/ Concernant l'angine, quelle galénique privilégiez-vous pour l'administration des corticoïdes ? \*

- Per os
- En topiques locaux vaporisés
- En sirop
- En cas d'angine, je n'en prescris jamais.

20/ Concernant l'angine, en cas de prescription d'anti-inflammatoires, quelle est la durée de traitement ?

- 1 à 3 jours.
- 3 à 5 jours.
- 5 à 10 jours
- Jusqu'à disparition de la symptomatologie

21/ En cas de prescription, quel AINS utilisez-vous préférentiellement ? Indiquez la molécule et la posologie :

22/ En cas de prescription, qu'attendez-vous des AI dans cette indication ?

- Effet antipyrétique
- Effet antalgique
- Effet anti-inflammatoire
- Efficacité supérieure au paracétamol
- Réduction de la durée des symptômes

23/ Avez-vous déjà eu à déplorer des complications infectieuses lors de la prescription d'anti-inflammatoires dans le cadre d'une angine ? \*

- Oui
- Non
- En cas d'angine, je n'en prescris jamais.

Si oui, lesquelles ?

24/ Dans quelle situation prescrivez-vous des antibiotiques dans l'angine ? \*

- Si le TDR est positif
- En l'absence de TDR, si la symptomatologie douloureuse est intense, que le patient soit fébrile ou non
- En l'absence de TDR, si la symptomatologie douloureuse est intense et que le patient présente de la fièvre
- En l'absence de TDR, en présence d'une fièvre supérieure à 38.5°C associée à l'angine
- En l'absence de TDR, en cas d'adénopathie unique sous mandibulaire associée à de la fièvre et une angine
- Si le TDR est négatif mais que les symptômes sont intenses

25/ Quel antibiotique utilisez-vous dans le traitement de l'angine en première intention ? \*

- Amoxicilline
- Amoxicilline /acide clavulanique
- Céphalosporines orales
- Macrolides, même si le /la patiente n'est pas allergique aux bêta-lactamines.

## ANNEXE 2 :

Extrait du Rapport d'Expertise sur les infections bactériennes graves (de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL) rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique.

### Réponses des sociétés savantes en 2016 à la sollicitation de l'ANSM

- SPLF : Réponse de Pr Muriel Fartoukh et Dr Guillaume Voiriot (Hôpital Tenon, AP-HP)

Extrait « Nous travaillons sur ce sujet depuis plus de 10 ans. Notre approche, globale et intégrée, de la recherche clinique à la recherche translationnelle, vise à démontrer la dangerosité des AINS au cours de la pneumonie infectieuse. Nous sommes convaincus que l'utilisation des AINS au cours de la PAC est un problème majeur de santé publique. Il s'agit probablement du deuxième facteur modifiable de morbidité, après l'antibiothérapie inadaptée. L'ensemble de la communauté des soignants, pharmaciens et médecins généralistes au premier plan, est impliquée. Le grand public est aussi concerné, sachant que l'automédication joue possiblement un rôle. La prise de conscience de cette problématique par les autorités de santé, et la mise en oeuvre d'un ambitieux plan de lutte contre cette pratique médicale déviante sont urgentes. Les bénéfices en terme de santé de la population pourraient être importants. Des bénéfices économiques et écologiques sont aussi attendus, considérant les journées d'hospitalisation et d'antibiothérapie potentiellement épargnées. » « La Société de Pneumologie de Langue Française et le GREPI sont volontaires pour proposer un travail de recherche à l'échelon national sur cette thématique, si l'ANSM soutient cette démarche »

- SPILF : Réponse du Prof. Pierre Tattevin

« Nous n'avons connaissance d'aucune étude en cours sur le sujet en France actuellement, ni d'aucune recommandation spécifique de sociétés savantes en France ou en Europe, mais nous partageons vos inquiétudes. Nous avons tous été témoins de situations où la prescription d'AINS semble avoir contribué à la gravité de différentes maladies infectieuses, et le rapport du comité technique de pharmacovigilance (17/05/2016) que vous avez eu la gentillesse de nous transmettre renforce ces inquiétudes. L'ensemble du document est très clair, informatif et factuel, et nous partageons l'essentiel des conclusions et propositions que vous en retirez. » « Les 2 principales situations pour lesquelles un AINS ne devrait pas être utilisé sans avis médical, à mon avis : En cas de signes pouvant faire évoquer une infection cutanée (érythème fébrile) et en cas de céphalées fébriles ».

- SNFMI : Réponse du Pr Philippe Morlat

« Merci pour votre sollicitation mais notre Société n'a pas mené de travaux récents sur ce thème précis et je crains de ne pas pouvoir vous apporter de contributions "éclairantes" de notre part. »

- SFP : Réponse du Pr Martin Chalumeau

Liste des études épidémiologiques réalisées sur ce sujet et « Situations cliniques qui devraient inciter un patient à demander un avis médical avant d'utiliser un AINS, certains étant disponibles sans ordonnance et devant le comptoir : Fièvre, Toux, dyspnée, polypnée, douleur thoracique, Eruption cutanée de tout type, Douleur, rougeur, chaleur, tuméfaction sous-cutanée »

• SFORL : Réponse du Professeur E. REYT

« je vous informe que notre Société avait en 2013 alerté la Direction Générale de la Santé et rédigé un communiqué de presse à propos de complications graves de sinusites ethmoïdo-frontales chez l'enfant et d'abcès péri-amygdaliens chez l'adulte. J'avais personnellement demandé en 2012 ...répertorier dans le PMSI national l'évolution du nombre d'abcès péri-amygdaliens accueillis dans les centres hospitaliers français. Il est toujours en augmentation. Nous en accueillons dans le service .... une centaine par an alors que dans les années 90, nous n'en accueillons que 10 à 15 (+ 50% entre 2004 et 2010). Nous retrouvons fréquemment l'utilisation d'AINS mais aussi souvent l'absence d'antibiothérapie. ...La seconde étude multicentrique non publiée (Nicollas et coll) montre un lien entre l'administration d'Ibuprofen et l'apparition de complications orbitaires ou intracrâniennes lors d'une rhinosinusite. La Société Française d'ORL a rédigé en 2008 des recommandations des complications des pharyngites. Nous avons communiqué sur la nécessité d'une consultation médicale pour toute douleur pharyngée fébrile pouvant amener à préciser s'il s'agit d'une pharyngite ou d'une angine et dans ce cas faire un TDR. En s'appuyant sur les données de la littérature, les AINS sont formellement contre-indiqués en cas de varicelle. Par ailleurs, nous déconseillons fermement leur utilisation dans les infections ORL sévères telles que les adénites, les suppurations péripharyngées (phlegmons périamygdaliens, abcès rétropharyngés, rétrostyliens ou préstyliens), les cellulites cervico-faciales, les mastoïdites, ainsi que dans les sinusites ethmoïdo-frontales. En revanche, dans les infections ORL banales non compliquées (otites moyennes aiguës, rhinopharyngites, angines de l'enfant), ce traitement peut-être utile à titre antalgique en cas de douleur moyenne à intense persistant malgré la prise de paracétamol, en respectant les précautions suivantes:

(1) ne pas poursuivre le traitement plus de 72h;

(2) suspendre ce traitement dès l'apparition de signes pouvant faire craindre une évolution vers une infection sévère. »

• SFMU : Réponse du Pr Gilles POTEL

« la publication de Lepelletier... l'idée de ce travail était née de la constatation d'une augmentation nationale du nombre d'abcès péri-amygdaliens depuis le début des années 2000, période qui a vu la diminution de la prescription systématique des antibiotiques dans l'angine avec la mise en circulation des tests de diagnostic rapide. L'hypothèse du rôle favorisant des anti-inflammatoires méritait d'être vérifiée. En analyse multivariée, une association entre l'automédication par anti-inflammatoires (principalement non stéroïdiens) et la survenue d'un abcès péri-amygdalien a pu être mise en évidence (OR : 3,5 ; IC95% : 1,29-9,43). Aucune recommandation officielle de notre société n'a jamais été publiée, mais il existe un large consensus professionnel autour de la non utilisation des AINS dans les contextes infectieux, conformément aux recommandations de la plupart des sociétés de pathologie infectieuse à travers le monde. Le rapport des CRPV met surtout en avant le risque en rapport avec les complications cutanées et respiratoires en lien avec l'utilisation abusive des AINS. Il nous semble qu'il convient d'ajouter l'angine à la liste des affections au cours desquelles cette pratique, notamment en auto-médication, devrait être déconseillée.

• SFMG : Réponse du Dr Philippe SZIDON

« Après un premier tour de table sur les questions que vous nous avez posées, nous ne pouvons que partiellement répondre à ces 4 questions. Nous avons relayé cette question sur notre mailing-list en direction de nos membres titulaires. Nous vous ferons remonter une synthèse de l'ensemble de leurs remarques. Quand on connaît la iatrogénie multifocale des AINS, à titre personnel, il me semble que la réponse est dans la question : pourquoi sans ordonnance et devant le comptoir ? »

• SFD : Réponse du Pr O Chosidow

«Il n'y a pas eu de recommandation française concernant la prise en charge de l'érysipèle et des fasciites nécrosantes depuis 2000. Il y a toutefois une volonté de la part de la SPILF et de la SFD (via son centre de preuves) d'établir des recommandations communes ; La situation à risque est la fièvre

dans un contexte OTC. Même si on ne peut exclure un biais protopathique concernant AINS et fasciites nécrosantes, il y a des arguments pour penser qu'il y a au moins un risque d'abatardir les signes cutanés des fasciites et donc de retarder le diagnostic, facteur essentiel du pronostic. »

Projets de Recommandations

Projet SPILF/SFD

SFMU : pas de reco mais 'large consensus'

SFORL : reco pharyngites, reco AINS en finalisation

SFP : 2 reco SFP, 1 reco Italian Pediatric Society, NICE, American Academy of Pediatrics

SPLF : mise au point publiée (Voiriot)

**AUTEUR : Nom : AÏSSAT**

**Prénom : NEÏLA**

**Date de soutenance : 17 septembre 2020**

**Titre de la thèse : Utilisation des anti-inflammatoires, stéroïdiens ou non, dans un contexte d'angine en médecine ambulatoire.**

**Thèse - Médecine - Lille « 2020 »**

**Cadre de classement : Médecine générale**

**DES + spécialité : Médecine générale**

**Mots-clés : angine, AINS, corticoïdes, infection, ORL, médecins généralistes**

**Résumé : Utilisation des anti-inflammatoires, stéroïdiens ou non, dans un contexte d'angine en médecine ambulatoire.**

**Contexte :** L'usage des anti-inflammatoires en contexte infectieux est redouté bien que ce risque n'ait jamais été clairement évalué. Nous avons voulu étudier les pratiques des médecins de premier recours dans l'angine, concernant la prescription d'anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.

**Méthode :** Etude observationnelle transversale au moyen d'un questionnaire informatique à choix multiples, envoyé aux médecins généralistes et urgentistes des agglomérations de Boulogne sur Mer et de Dunkerque par courriel.

**Résultats :** 109 questionnaires ont été complétés pour un taux de réponse d'environ 32%. La principale indication des anti-inflammatoires est la laryngite aiguë (56%). 95% des répondants redoutent les complications infectieuses des anti-inflammatoires, notamment une aggravation de l'infection (65%) mais en présence de critères cliniques de gravité 28% prescrivent des corticoïdes alors qu'aucun ne prescrit d'AINS. L'étiologie virale ou bactérienne d'une infection en général n'influence pas le choix d'une des deux classes d'anti-inflammatoires. Un risque particulier apparaît dans l'angine où 76% des médecins ne prescrivent jamais d'anti-inflammatoires contre 38% dans un contexte infectieux général. 27% ont déjà eu à déplorer des complications à la suite d'une prescription d'anti-inflammatoires dans l'angine. Une antibiothérapie est souvent prescrite en couverture et représente une part importante des antibiotiques prescrits pour 26% des concernés. 80% des sondés réalisent un TDR et l'amoxicilline est la molécule largement prescrite (96%).

**Conclusion :** L'utilisation des anti-inflammatoires est très hétérogène mais les risques infectieux sont redoutés. Dans l'angine, des complications infectieuses par suite d'une prescription d'anti-inflammatoires sont fréquemment relevées. La place de ces traitements dans les infections et notamment dans l'angine est à définir.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Dominique CHEVALIER**

**Asseseurs : Pr Eric SENNEVILLE, Dr Olivier ROBINEAU, Dr Pierre-Amaury CHOPINAUD**

**Directeur de thèse : Dr Olivier ROBINEAU**



