

1

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2018/2019

N° : 216

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'État
Mention MEDECINE GENERALE

PAR
LACROIX Hugo
Né à Dijon le 28/09/1983

**IMPACT DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON
STEROÏDIENS DANS LE TRAITEMENT DE L'ANGINE**

Président de thèse : Monsieur Christian DEBRY, Professeur
Directeur de thèse : Monsieur Sébastien SCHMERBER, Professeur



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition SEPTEMBRE 2019
Année universitaire 2019-2020

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sélimak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	60.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	64.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	63.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	63.02 Chirurgie générale
BAHRAM Sélimak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	64.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Remy P0008	NRP0 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECEMEUR François P0009	RP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	63.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHIE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFFERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (Option : Cancérologie)
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 CS	• Pôle Hépatito-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
Mme OHANA Mickael P0211	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie R - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC.	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépatito-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatito-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUDER Philippe P0142	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRODER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILLA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil
 CS : Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Cner de service par intern Csp : Cner de service provisoire (un an)
 CU : Chef d'unité fonctionnelle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)
 P0 : Pôle Dir : Directeur
 Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)
 (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017
 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année)--> 31.08.2017
 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année)--> 31.08.2017
 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO128 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMXavier MèHz (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales – Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses – Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel MèHz (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYSS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatome et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mijana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aïna M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schilligheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHA Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELMÉ Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGÈRES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP0 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP0 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP0 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP0 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP0 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)**
BELLOCO Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o **pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)**
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BOLURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
 BRETTESS Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
 BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
 CAZENAÏVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
 DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
 GROSSHANS François (Dermatologie) / 01.09.03
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11
 JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.08
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
 MANDEL Jean-Louis (Génétiq.) / 01.09.16
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
 OUIJET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Génétiq.) / 01.09.09
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
 WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- **NHC** : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.55.07.08

- **HC** : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- **HP** : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Mollère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Grafenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
 DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
 DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

A Monsieur le Professeur Christian DEBRY, président du Jury, pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury. Je vous prie de bien vouloir croire en mes plus vifs remerciements ainsi qu'en ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Sébastien SCHMERBER, directeur de thèse, pour avoir accepté de diriger ce travail. Je vous remercie de la patience et de la bienveillance que vous avez témoigné à mon égard.

A Monsieur le Professeur Thomas VOGEL, pour avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie de l'honneur que vous me faites et de l'intérêt que vous y avez porté.

A Madame le Docteur Perrine VERNAY, pour avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie de l'honneur que vous me faites ainsi que de l'accompagnement amical que nous avons partagé toutes ces années.

A tous les Maîtres et Pairs que j'ai rencontrés durant ma formation médicale. Je vous remercie d'avoir partagé l'amour de votre métier.

Au Docteur Jean-Claude WISPELAERE, à l'équipe médicale de SOS MEDECIN CHAMBERY ainsi qu'à tous les médecins que j'ai remplacés, pour m'avoir fait confiance aux débuts de ma pratique médicale autonome. Je vous remercie d'avoir cru en moi et permis de m'épanouir.

A ma famille, qui m'a encouragé et soutenu dans cette carrière médicale. Je vous remercie de la tolérance et de la patience que vous m'avez témoignée.

A Pierre, mon grand-père, qui a tellement attendu l'aboutissement de ma formation universitaire, j'ai une pensée émue pour lui.

A mes amis, trop nombreux pour être tous cités. J'ai une pensée affectueuse pour chacun d'entre vous. Je vous remercie profondément d'avoir toujours été présent.

A Adrien, mon *alter ego* ...

A l'amour de ma vie, Fanny, pour être une personne unique. Tu m'encourages chaque jour à être une meilleure personne.

A mes filles, Méline, Inès et Axelle, je vous aime profondément.

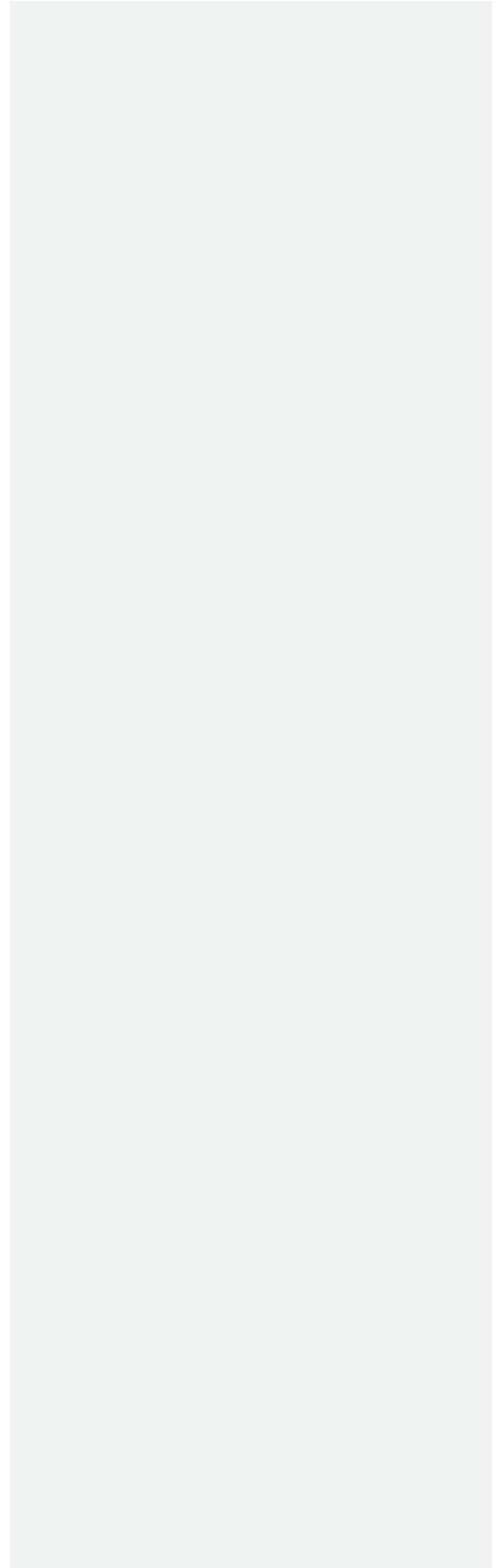


Table des matières

I. INTRODUCTION GENERALE	23
II. LES INFECTIONS PHARYNGEES	24
A. LE PHARYNX.....	24
1. Généralités :	24
2. Anatomie du pharynx :	24
a) Surface externe du pharynx :	25
b) Surface interne du pharynx :	26
c) Structure du pharynx :	26
d) Vascularisation et innervation du pharynx :	27
e) Le voile du palais :	28
f) Le sphincter vélo-pharyngé :	28
g) Le sphincter supérieur de l'œsophage :	28
h) Le tissu lymphoïde : l'anneau de Waldeyer :	28
3. Physiologie du pharynx :	30
a) La déglutition :	30
b) La phonation :	30
c) La respiration :	30
d) L'audition :	30
e) La gustation-olfaction :	31
f) Les défenses immunitaires :	31
B. PHARYNGITES ET ANGINES.....	33
1. Introduction :	33
2. Épidémiologie :	33
a) Épidémiologie communautaire :	33
b) En médecine générale :	34
3. Etiologies :	34
a) Les angines bactérienne :	34
b) Les angines virales :	35
c) Les angines liées aux infections sexuellement transmissibles :	35
4. Physiopathologie :	36
5. Diagnostic :	37
a) Clinique :	37
b) Paraclinique :	38
(1) Diagnostic microbiologique :	38
(a) Culture de prélèvement pharyngé :	39
(b) Les tests rapides d'identification du streptocoque ⁽³⁰⁾ :	40
(2) Les examens biologiques ou sérologiques :	42
(3) Les ASLO :	43
(4) L'imagerie :	43
c) Les différentes formes cliniques d'angines :	43
(1) Les angines érythémateuses (photo 2) :	45
(2) Les angines érythématopultacées (photo 3) :	45
(3) Les angines pseudomembraneuses (photos 4 et 5) :	47
(4) Les angines vésiculeuses (photo 6) :	49
(5) Les angines ulcéreuses (photo 7) :	50
d) Les diagnostics différentiels :	51
(1) Le zona pharyngien :	51
(2) Le cancer de l'amygdale :	51
(3) Les hémopathies :	51

C. COMPLICATIONS INFECTIEUSES	52
1. Suppuratives :	52
a) Localisées et collectées : les phlegmons et abcès :	52
b) Extensives à point de départ pharyngé et non collectées : les cellulites :	54
2. Non suppuratives :	58
a) D'origine immunitaire :	58
(a) Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) :	58
(b) La glomérulonéphrite post-streptococcique :	59
b) Complications toxiques :	59
(a) La scarlatine :	59
(b) Le syndrome de choc toxique (SCT) :	60
D. TRAITEMENT MEDICAL	61
1. Angines à SGA :	61
2. Autres angines bactériennes :	64
3. Traitement symptomatique :	65
III. LES ANTI-INFLAMMATOIRES	65
A. LES ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS : LES GLUCOCORTICOÏDES	65
1. Découverte historique :	65
2. Fonction physiologique et utilisation thérapeutique :	66
B. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS)	68
1. L'aspirine :	69
a) Découverte historique :	69
b) Utilisation thérapeutique :	70
2. Les autres AINS :	73
C. CONCLUSIONS SUR LES ANTI-INFLAMMATOIRES	76
IV. REVUE DE LA LITTÉRATURE : LA PRISE D'AINS AU COURS D'UNE PHARYNGITE INFLUENCE- T-ELLE LE RISQUE DE SURVENUE D'UN PHLEGMON PERIAMYGDALIEN ?	78
A. INTRODUCTION :	78
1. Notion de sécurité thérapeutique :	79
2. Auto-médication et AINS :	80
B. MATERIEL & METHODE	82
C. RESULTATS	84
1. Résumés des publications :	85
2. Étude transversale : modèle méthodologique de mesure de l'ampleur d'un phénomène :	106
D. DISCUSSION / CONCLUSION	109
1. Données épidémiologiques :	110
2. Données sur l'exposition médicamenteuse : anti-inflammatoires, antibiotiques et pratique de l'automédication :	110
a) Les anti-inflammatoires :	110
b) Les antibiotiques :	111
c) La pratique de l'automédication :	112
3. Données microbiologiques :	113
4. Hypothèses rapportées par les auteurs expliquant le rôle délétère des anti-inflammatoires au cours des infections bactériennes :	114
a) Un traitement par AINS engendrerait un retard diagnostique et thérapeutique :	114
b) Les AINS ont un effet métabolique sur le système immunitaire :	114

c) L'exposition aux AINS sélectionnerait ou aggraverait une infection bactérienne existante :.....	115
5. Dernières publications concernant le rôle délétère des AINS :	115
a) Bryant & al. : The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections	116
b) ANSM : Infections bactériennes graves (de la peau et des tissus mous, pleuropulmonaires, neurologiques et orl) rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique.....	117
(1) Les AINS affectent directement la sévérité des infections bactériennes par :.....	117
(2) Les AINS sont impliqués dans la genèse des 3 phénomènes suivants :.....	117
(3) Données <i>in vivo</i> sur modèles animaux :	118
(4) Conclusions du rapport :	118
(5) Propositions des auteurs :	119
6. Synthèse de la revue :	119
V. CONCLUSION.....	120
VI. ANNEXES : TABLEAUX RECAPITULATIFS DES PUBLICATIONS	121
VII. BIBLIOGRAPHIES.....	126

Table des illustrations

FIGURE 1 : COUPE SAGITTALE SCHEMATIQUE DU PHARYNX.....	25
FIGURE 2 : ANNEAU DE WALDEYER.....	29
FIGURE 3 : PHARYNX : COUPE SAGITTALE MEDIANE.....	32
FIGURE 4 : MECANISMES D’ACTION ET EFFETS DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS.	69
FIGURE 5 : CONSOMMATION DES 3 GROUPES D’ANTALGIQUES EN FRANCE, 2006-2015	77
FIGURE 6 : CONSOMMATION DES ANTALGIQUES NON-OPIOÏDES EN FRANCE, 2006-2015	77
FIGURE 7 : RECOURS A LA PHARMACIE PRESCRITE ET NON PRESCRITE SELON L’AGE	81
FIGURE 8 : CONSOMMATION D’ANTALGIQUES NON-OPIOÏDES EN AUTOMEDICATION OU AVEC PRESCRIPTION MEDICALE OBLIGATOIRE, SELON LES PRINCIPES ACTIFS ET LES DOSES, 2006- 2015	81
FIGURE 9 : DIAGRAMME DE FLUX DE SELECTION DES PUBLICATIONS.....	83
TABLEAU 1 : SIGNES D’EXAMEN ORIENTANT LE CLINICIEN VERS UNE INFECTION BACTERIENNE OU VIRALE	38
TABLEAU 2 : SCORE DE MAC ISAAC.....	41
TABLEAU 3 : POSOLOGIES RECOMMANDEES DANS L’ANGINE A SGA.....	63
PHOTO 1 : A GAUCHE : HYPERTROPHIE AMYGDALIENNE ; A DROITE : PHARYNGITE SIMPLE.....	44
PHOTO 2 : ANGINE ERYTHEMATEUSE	46
PHOTO 3 : ANGINE ERYTHEMATOPULTACEE	46
PHOTO 4 : ANGINE PSEUDOMEMBRANEUSE MONONUCLEOSIQUE (AVEC LUETTE INDEMNE DE FAUSSES MEMBRANES)	48
PHOTO 5 : ANGINE PSEUDOMEMBRANEUSE DIPHTERIQUE (AVEC FAUSSES MEMBRANES ATTEIGNANT LA LUETTE).....	48
PHOTO 6 : ANGINE VESICULEUSE	49
PHOTO 7 : ANGINE DE VINCENT ULCERONECROTIQUE	50
PHOTO 8 : ULCERATION AMYGDALIENNE BILATERALE EN CAS DE NEUTROPENIE ISOLEE	52
PHOTO 9 : LANGUE SABURRALE AVEC ASPECT ROUGE FRAMBOISE DANS LA SCARLATINE.....	60

Abréviations

AFIPA : association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASLO : antistreptolysine O

CISP2 : classification internationale des soins primaires, 2^{ème} version

COXIBS : inhibiteurs sélectifs de la COX-2

EBV : Epstein Barr virus

HAS : haute autorité de santé

HSV 1 ou 2 : virus *Herpes Simplex* 1 ou 2

Ig : immunoglobulines

MNI : mononucléose infectieuse

OMG : observatoire de médecine générale

ORL : oto-rhino-laryngologie

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

RAA : rhumatisme articulaire aiguë

SCT : syndrome de choc toxique

SGA : streptocoque β -hémolytique du groupe A

TDM : tomодensitométrie

TDR : tests de diagnostic rapide

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VRS : virus respiratoire syncytial (VRS)

VZV : virus varicelle zona

*En médecine, la mode change aussi souvent qu'en haute couture.
Le médicament miracle d'aujourd'hui sera le poison mortel de demain.*

GROUCHO MARX

(Comédien et écrivain américain, 1890-1977)

I. INTRODUCTION GENERALE

L'angine est une affection banale, ce diagnostic représente 4% à 5% des résultats de consultation⁽¹⁾⁽²⁾ et le symptôme « plainte de la gorge » est un des 10 motifs de consultation les plus fréquents⁽¹⁾, en médecine générale. Elle peut entraîner des complications graves pouvant mettre la vie du patient en danger⁽³⁾⁽⁴⁾. L'origine infectieuse peut être virale ou bactérienne.

Même si en l'absence de traitement, la guérison des angines virales est rapide et spontanée, la gravité des angines bactériennes est liée aux complications locorégionales et générales. La principale bactérie responsable étant *Streptococcus pyogenes* ou streptocoque β-hémolytique du groupe A (SGA)⁽⁵⁾.

Un des symptômes cardinaux de l'angine est l'odynophagie, qu'il convient de savoir soulager.

Le rôle délétère des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans certaines infections graves a déjà été mis en avant, comme facteur de risque de complications dans les infections au Virus Varicelle Zona⁽⁶⁾⁽⁷⁾, dans les pneumopathies aiguës bactériennes⁽⁸⁾ ou encore les infections invasives de la peau ou des tissus mous à *Streptococcus pyogenes*⁽⁹⁾.

L'expérience clinique de nombreux praticiens suspectait aussi une responsabilité des AINS dans la survenue des phlegmons périamygdaliens, qui est la principale complication des angines⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾. Toutefois, aucun lien de causalité franc n'a, à ce jour, été mis en évidence.

Notre travail a porté sur l'étude de la littérature scientifique récente, recherchant un lien entre l'exposition aux AINS chez des patients souffrant d'angine et le développement de phlegmons périamygdaliens.

Dans une première partie, nous décrirons les infections pharyngées (anatomie, étiologies, physiopathologie, diagnostics, complications et traitements), puis, dans une seconde partie, nous décrirons les différentes classes d'anti-inflammatoires ; enfin nous développerons une revue de la littérature consacrée à l'influence des AINS sur les infections pharyngées. Une dernière partie rappellera les principales conclusions de ce travail.

Mis en forme : Couleur de police : Texte 1, Exposant

Mis en forme : Couleur de police : Texte 1, Exposant

Supprimé : et le mal de gorge constitue l'une des causes les plus fréquentes de consultation médicale (REF).

Mis en forme : Couleur de police : Texte 1

Mis en forme : Couleur de police : Texte 1, Exposant

Mis en forme : Retrait : Première ligne : 1,25 cm

II. LES INFECTIONS PHARYNGEES

A. LE PHARYNX

1. Généralités :

Le pharynx, du grec ancien *fárynx* : “gorge”, est un conduit musculo-membraneux collabable. C’est le carrefour aéro-digestif entre les voies aériennes (de la cavité nasale au larynx) et les voies digestives (de la cavité buccale à l’œsophage). On rencontre également à son niveau l’ouverture de la trompe d’Eustache, qui le met en communication avec l’oreille moyenne au niveau de la caisse du tympan. Il intervient dans la déglutition, la respiration, la phonation et l’audition.

2. Anatomie du pharynx :

Ayant la forme d’une gouttière irrégulièrement calibrée (plus large dans sa partie moyenne qu’en haut et en bas) appliquée contre le rachis cervical, il s’étend de la base du crâne (en avant du trou occipital) au bord inférieur de la 6^e vertèbre cervicale et se continue par l’œsophage. Il est toujours béant : en permanence 2 cm séparent les parois antérieure et postérieure.

Il peut être divisé en 3 segments : le nasopharynx, l’oropharynx et le laryngopharynx.

Il est recouvert par l’aponévrose péripharyngée qui l’enveloppe en arrière et sur les côtés. Cette aponévrose va se dédoubler, pour former la gaine vasculaire du cou sous forme d’une cloison celluleuse verticale et transversale.

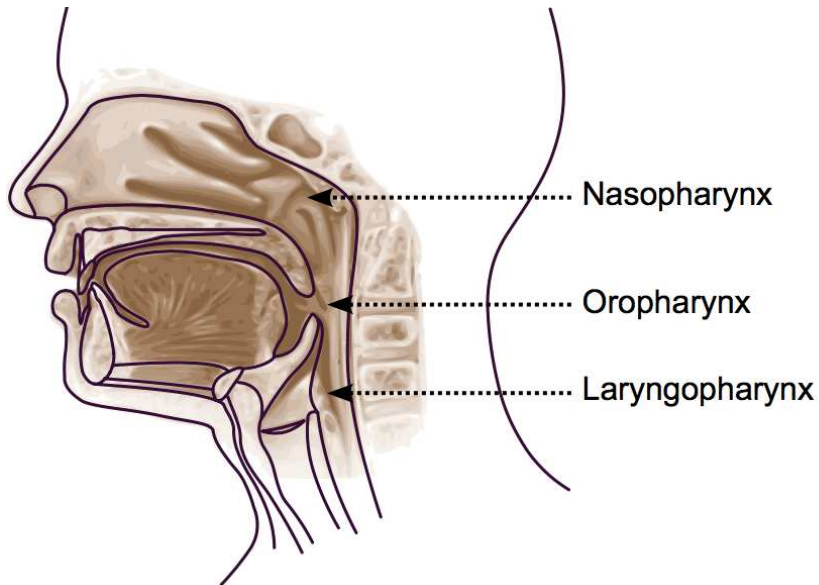


Figure 1: coupe sagittale schématique du pharynx

a) *Surface externe du pharynx :*

On lui attribue 1 face postérieure et 2 faces latérales.

La face postérieure répond, successivement d'avant en arrière, à l'aponévrose péripharyngée (ou couche fibreuse), à une couche de tissu cellulaire, à l'aponévrose prévertébrale, aux muscles prévertébraux, et enfin aux corps des six premières vertèbres cervicales. Il est à noter que le tissu cellulaire à larges mailles, compris entre les deux aponévroses, permet au pharynx les mouvements de glissement, ainsi que toutes les variétés de raccourcissement et d'allongement que nécessaire à la déglutition, la parole ou le chant ; de plus, il renferme des ganglions lymphatiques chez l'enfant avant la troisième année ; les plus constants sont situés au-devant

de l'axis, ce sont eux qui sont le point de départ des abcès ou adénophlegmons rétropharyngiens de la première enfance dont ils éclairent en outre la pathogénie.

Les faces latérales se divisent en deux portions : l'une céphalique, cachée par la branche montante du maxillaire inférieur, l'autre cervicale.

b) Surface interne du pharynx :

Elle peut s'apprécier lorsque la bouche est ouverte et la langue abaissée : la paroi postérieure est visible en partie. Par le doigt, on peut explorer et toucher l'arc antérieur de l'atlas, l'axis et le corps de la troisième vertèbre cervicale. La paroi antérieure présente de haut en bas l'ouverture des fosses nasales, le dôme du voile du palais, l'ouverture de l'isthme du gosier, la base de la langue, l'épiglotte, l'ouverture du larynx et la face postérieure du larynx. Latéralement, laissant de côté les portions buccale et laryngienne, nous trouvons dans la portion nasale l'orifice de la trompe d'Eustache, triangulaire ou elliptique.

c) Structure du pharynx :

Il se compose de 3 couches : de l'extérieur vers l'intérieur : la couche musculaire, la membrane fibreuse et une muqueuse.

La couche musculaire comprend 5 paires de muscles : 3 paires de muscles circulaires ou constricteurs (intrinsèques) et 2 paires de muscles longitudinaux obliques ou éleveurs (extrinsèques).

Les muscles constricteurs (supérieur, moyen et inférieur) sont plats et minces, imbriqués entre eux et disposés en forme de sangles semi-circulaires à concavité antérieure. Leurs fibres grossièrement horizontales s'unissent sur la ligne médiane pour former un raphé médian postérieur ou raphé du pharynx.

Les muscles éleveurs (stylo-pharyngien et pharyngo-staphylin) ne contribuent que par leur partie inférieure à la constitution du pharynx.

La couche fibreuse (aponévrose péripharyngée) est étendue de la base du crâne à la partie inférieure du larynx.

La couche muqueuse est très adhérente en haut à la couche fibreuse, et peu adhérente en bas. Au niveau buccal et œsophagien, elle est recouverte par un épithélium pavimenteux stratifié tandis que sa partie nasale est recouverte d'un épithélium cylindrique vibratile. Il existe une poche pharyngienne qui est un repli médian, simple ou invaginé en fossette, qui se trouve immédiatement en arrière de l'amygdale pharyngienne.

Le derme de la muqueuse est formé de tissu adénoïde et contient, outre des follicules, des glandes en grappe.

d) *Vascularisation et innervation du pharynx :*

Le pharynx est irrigué par les branches de la carotide externe : l'artère pharyngienne ascendante (dont une branche apporte l'irrigation principale du pharynx : l'artère pharyngienne inférieure), l'artère palatine ascendante, l'artère thyroïdienne supérieure et l'artère pharyngienne supérieure.

Les veines forment 2 réseaux organisés en plexus : le réseau profond sous muqueux se draine dans le réseau superficiel dont les veines efférentes, dites veines pharyngiennes, vont se jeter dans la veine jugulaire interne.

Les réseaux lymphatiques (supérieur, moyen et inférieur) se rendent à des ganglions rétro-pharyngiens et dans la chaîne lymphonodale jugulaire interne.

Le pharynx possède une musculature striée volontaire commandée par les nerfs glossopharyngien (IX) et vague (X) et une muqueuse sécrétante commandée par les fibres sympathiques issues du ganglion cervical supérieur et les fibres parasymphatiques véhiculées par le nerf vague (X). Les rameaux nés du IX, du X et du ganglion cervical supérieur s'anastomosent pour former le plexus pharyngien de Haller.

La motricité est assurée par les nerfs glosso-pharyngien (IX) et accessoire (XI) ; alors que la sensibilité repose sur les nerfs glosso-pharyngien (IX), pneumogastrique (X) et en partie le trijumeau (V).

e) Le voile du palais :

Le voile du palais réalise une cloison musculo-membraneuse mobile, prolongeant le palais osseux et séparant le nasopharynx et l'oropharynx. De forme quadrilatère, il se prolonge sur son bord inférieur par la luette et latéralement par 2 replis : les piliers antérieurs et postérieurs du voile qui délimitent la loge amygdalienne (palatine). Sa mobilité est assurée par une structure musculo-fibrineuse qui repose sur l'aponévrose palatine. Cette lame fibreuse est attachée en avant au bord postérieur de la voûte palatine et latéralement sur les apophyses ptérygoïdes des os sphénoïdes. Elle constitue la charpente fibreuse du voile sur laquelle les muscles vont se placer (muscles palato-glosse et muscle du sphincter vélo-pharyngé).

f) Le sphincter vélo-pharyngé :

C'est une unité anatomique fonctionnelle importante participant à la respiration, la déglutition et la phonation (*cf. infra*) en permettant l'occlusion vélo-pharyngée. Il est composé des aponévroses péripharyngée et palatine ainsi que des muscles constricteurs supérieurs du pharynx, péristaphylins externe et interne, palato-staphylin et pharyngo-staphylin qui permettent les différents mouvements du voile, de la luette et la modification de diamètre de la lumière pharyngée.

g) Le sphincter supérieur de l'œsophage :

Il ne fait pas à proprement parler partie du pharynx mais il marque la jonction entre celui-ci et l'œsophage. Constitué de fibres musculaires transversales, le muscle crico-pharyngé est normalement tonique et contracté au repos. Il se relâche au passage du bol alimentaire.

h) Le tissu lymphoïde : l'anneau de Waldeyer :

Il constitue l'ensemble du tissu lymphatique entourant de façon circulaire le pharynx. Son importance est majeure dans la physiopathogénie infectieuse infantile de la sphère ORL. L'ensemble des manifestations infectieuses et réactionnelles du pharynx est lié aux pathologies de l'anneau (ou grand cercle lymphatique) de Waldeyer, disposé à l'entrée des voies aérodigestives supérieures. Il représente une partie importante du système lymphoïde périphérique.

Cet anneau est constitué par 5 ensembles amygdaliens :

- Les amygdales palatines (oropharynx) : elles sont situées en arrière du pilier antérieur et en avant du pilier postérieur.
- Les amygdales pharyngées, ou végétations adénoïdes (nasopharynx) : elles sont appliquées sur sa face postéro-supérieure. Elles s'atrophient avant de disparaître vers l'âge de 6-7 ans.
- Les amygdales linguales (oropharynx) : de part et d'autre de la base de la langue.
- Les amygdales vélo-palatines (nasopharynx) : en arrière du voile du palais.
- Les amygdales tubaires (nasopharynx) : situées à proximité de l'embouchure de la trompe d'Eustache.

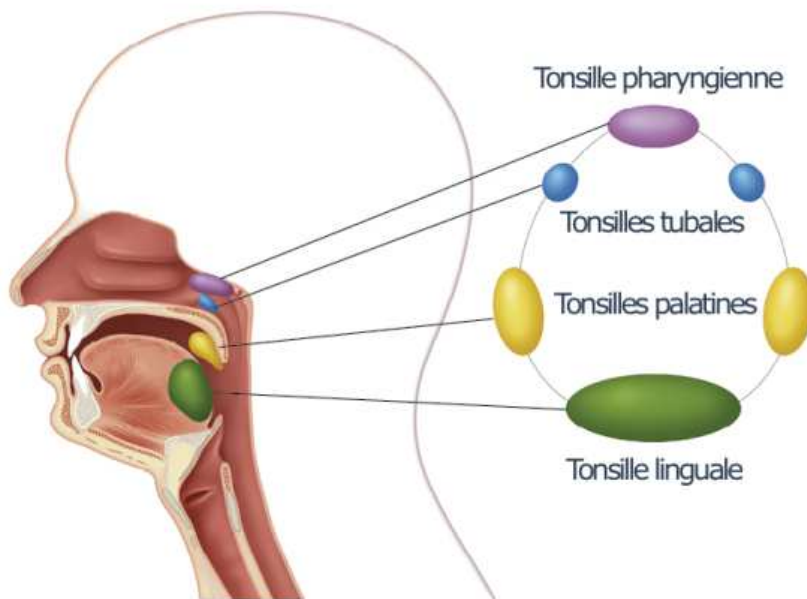


Figure 2 : Anneau de Waldeyer

3. Physiologie du pharynx :

Le pharynx est donc un carrefour aéro-digestif lui conférant différentes fonctions physiologiques qui peuvent être simultanées et doivent alors être coordonnées.

a) La déglutition :

Le bol alimentaire arrivant au contact de la base de la langue et de l'oropharynx déclenche un réflexe de déglutition qui associe :

- Contraction de la musculature pharyngée assurant la progression du bol alimentaire
- Contraction du sphincter vélo-pharyngé et occlusion du nasopharynx évitant ainsi les fausses routes nasales.
- Remontée et fermeture du larynx protégeant les voies respiratoires.
- Relâchement du sphincter supérieur de l'œsophage permettant l'ouverture vers la suite du tube digestif.

b) La phonation :

Première cavité de résonance, le pharynx participe à l'articulation de la parole en renforçant les harmonies du son laryngé. La contraction vélo-pharyngée permet en effet de modifier les résonance supplémentaires nasales selon les phonèmes prononcés : oraux ou nasaux.

c) La respiration :

Le pharynx laisse passer le courant d'air aérien et participe aux fonctions d'humidification et de réchauffement de l'air inspiré.

d) L'audition :

La contraction du pharynx et du voile mobilise la trompe d'Eustache permettant l'équilibre des pressions à l'intérieur de l'oreille moyenne.

e) *La gustation-olfaction :*

Le pharynx possède des bourgeons gustatifs. Le courant d'air participe à l'olfaction rétro-vélaire.

f) *Les défenses immunitaires :*

Les formations lymphoïdes (anneau de Waldeyer) nasopharyngées, palatines et linguales jouent un rôle important dans les mécanismes de défense immunitaire (cf. § III.B.4).

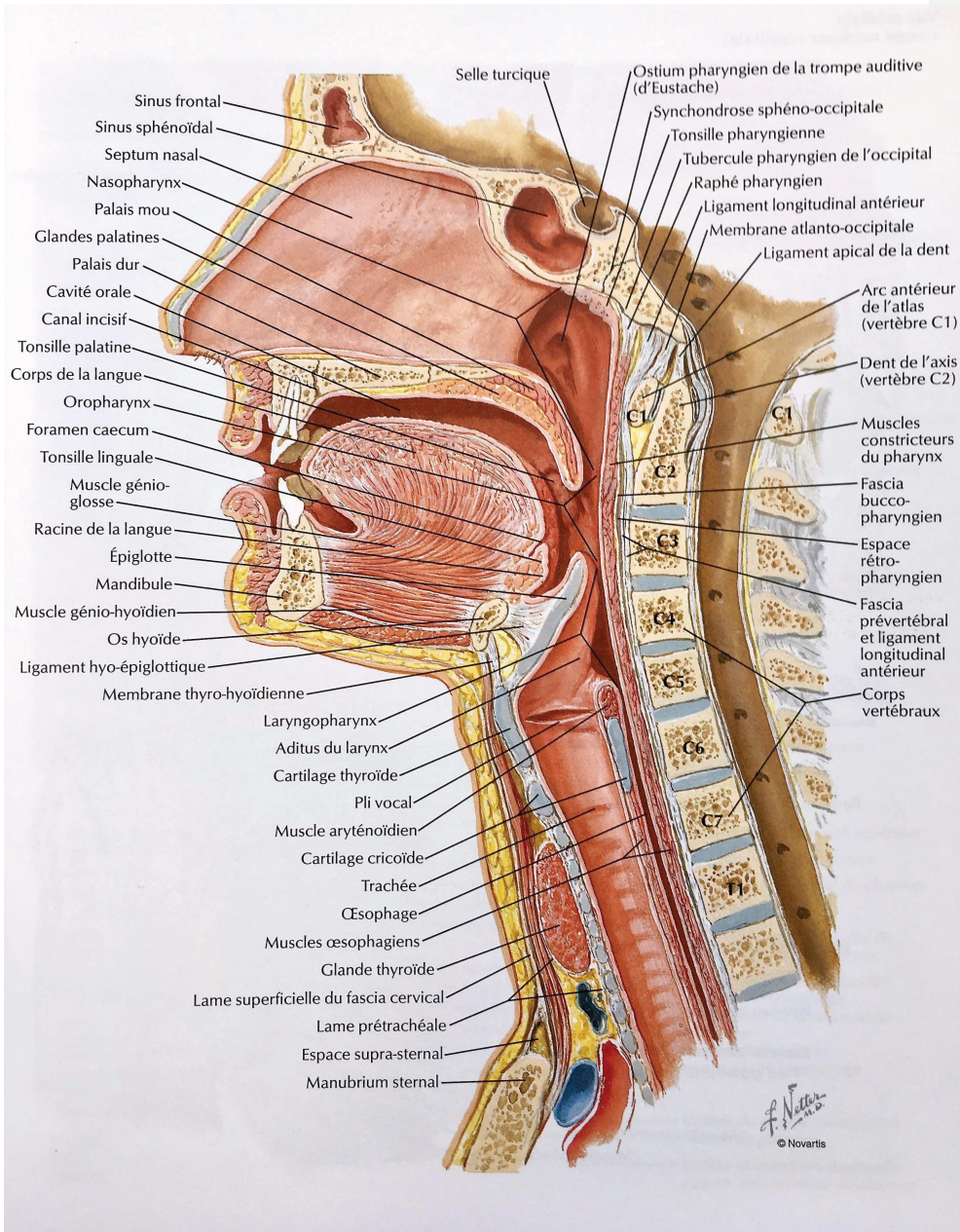


Figure 3 : Pharynx : coupe sagittale médiane

(source : Netter FH. Atlas d'anatomie humaine, 3^{ème} éd, Masson, 2004)

B. PHARYNGITES ET ANGINES

1. Introduction :

Le terme « angine » vient du mot latin *angina*, dérivé du verbe *angere* en grec ancien qui signifie « serrer », « étouffer »⁽¹²⁾.

L'angine (ou amygdalite aiguë ou tonsillite) est une inflammation d'origine infectieuse localisée au tissu lymphoïde des amygdales palatines.

La pharyngite, plus rare, est une inflammation aiguë d'origine infectieuse de la région oropharyngée.

Dans le langage courant, on parle d'angine lorsque l'inflammation concerne principalement les amygdales palatines, et de pharyngites lorsqu'elle est plus diffuse et touche toute la muqueuse oropharyngée. Il est habituel de distinguer ces deux affections, mais en pratique la distinction est difficile et les termes « angine », « amygdalite » et « pharyngo-amygdalite » peuvent être considérés comme équivalents⁽¹³⁾.

Ces entités partagent une démarche diagnostique et thérapeutique identique⁽¹⁴⁾. Le caractère inflammatoire est primordial et permet de distinguer une hypertrophie simple des amygdales palatines d'une véritable angine.

2. Épidémiologie :

a) Épidémiologie communautaire :

Les pharyngites sont une des causes les plus fréquentes de consultation médicale et les angines représentaient 9 millions de cas par an en France à la fin des années 1990⁽¹⁵⁾. Au niveau mondial, le nombre d'angines dues au streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGA) était estimé de 616 millions au début des années 2000⁽¹⁶⁾.

Toutefois, les angines sont rares avant 18 mois, l'infection est le plus souvent virale (60% à 90% selon l'âge). Lorsque son origine pathogénique est bactérienne, le SGA ou *Streptococcus pyogenes* est la bactérie la plus fréquente (20% tous âges confondus)⁽¹⁷⁾. Chez l'enfant, l'angine à SGA représente 25% à 40% des cas, et chez l'adulte elle représente 10% à 25% des angines⁽¹⁵⁾. L'angine bactérienne survient surtout à partir de 3 ans avec un pic d'incidence situé entre 5 et 15 ans. Elle est rare chez l'adulte.

b) En médecine générale :

Selon la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES), les diagnostics les plus fréquents en médecine générale seraient, en 2007, les rhinopharyngites et les angines (28,8%) ⁽¹⁸⁾. L'Observatoire de Médecine Générale (OMG), en France, en 2009, recensait l'angine comme le 11^{ème} résultat de consultation (en termes de fréquence), représentant 4,66% des résultats de consultation ⁽²⁾.

Un travail de thèse de médecine de 2012 ⁽¹⁹⁾ analysait la douleur comme motif de consultation en médecine générale. Sur plus de 20.000 consultations, 36% des patients présentait au moins un motif douloureux durant la consultation. Les motifs de consultation les plus cités étaient l'odynophagie, les céphalées, et les douleurs abdominales ; et les résultats de consultation les plus fréquents étaient les infections des voies respiratoires supérieures puis les syndromes dorsolombaires et enfin les bursites, tendinites, synovites. Il apparaissait aussi que 51% des céphalées étaient associées à une infection des voies aériennes supérieures.

3. Etiologies :

a) Les angines bactérienne :

Le streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGA), *Streptococcus pyogenes*, est l'agent pathogène le plus fréquent au cours des angines ⁽¹⁷⁾. C'est un cocci à Gram positif disposé en diplocoques ou en chainettes. Il possède de nombreux facteurs de virulence qui sont à l'origine des complications potentielles. D'autres bactéries peuvent être en cause. C'est le cas d'autres streptocoques β -hémolytique (notamment des groupes B, C, G, E et F), et de l'*Arcanobacterium haemolyticum* qui est responsable d'angines associées à un rash cutané. Mais les angines dues à ces bactéries sont beaucoup plus rares et ont moins de risques de complications dans la mesure où ces bactéries possèdent moins de facteurs de virulence ⁽²⁰⁾.

L'angine diphtérique est due à *Corynebacterium diphtheriae* ou bacille de Löffler-Klebs, un bacille à Gram positif sécrétant une toxine à l'origine d'un syndrome général sévère.

L'angine de Plaut-Vincent (habituellement dénommée angine de Vincent) est due à une infection par deux bactéries : *Fusobacterium necrophorum* et un spirochète appelé *Borrelia vincenti* ^(20,21).

De façon exceptionnelle, on pourra rencontrer un tableau d'angine au cours des infections suivantes : infections à *Yersinia enterocolita* ou *pestis*, *Francisella tularensis* ⁽²²⁾, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* ou *pneumoniae* ⁽²⁰⁾, et à *Prevotella disiens* ⁽²³⁾.

b) Les angines virales :

Les virus les plus fréquents sont à l'origine d'infections bénignes ⁽²⁴⁾. Les principaux virus en cause sont : l'adénovirus, le virus influenza, le virus respiratoire syncytial (VRS), le virus para-influenza, le rhinovirus, et le coronavirus.

L'Epstein Barr virus (EBV) serait responsable de 5 % de toutes les angines ⁽²⁵⁾. Dans ce cas, elle s'associe généralement à d'autres symptômes constituant la mononucléose infectieuse (MNI).

L'herpangine est due aux virus Coxsachie du groupe A. Cette pathologie touche les enfants de 1 à 7 ans. Elle est à l'origine d'épidémies estivales.

Enfin l'angine herpétique (virus *Herpes Simplex 1* - HSV1- plus rarement par le HSV-2) se présente le plus souvent comme une gingivo-stomatite au cours de la primo-infection, généralement dans l'enfance, et récidive ensuite sous la forme d'angine moins invasive ⁽²⁰⁾.

c) Les angines liées aux infections sexuellement transmissibles :

Les angines peuvent être dues à des infections sexuellement transmissibles. Il faut noter 2 étiologies très rares mais dont l'impact du diagnostic est important : la syphilis et l'infection par le VIH. Ces deux étiologies doivent être évoquées lorsque les symptômes d'angine durent plus de 5 jours.

La syphilis est due à un tréponème : *Treponema pallidum*. Cette infection avait quasiment disparu au cours des années 2000 en France. Elle ré-émerge de façon importante

depuis cette date en rapport avec un relâchement de la prévention des infections sexuellement transmissibles. Elle fait suite à un rapport oral.

La primo-infection VIH n'est symptomatique que dans 50% des cas. Elle s'exprime alors dans près de deux tiers des cas par une angine érythémateuse ou érythémato-pultacée. Cette angine peut être associée à une altération de l'état général, à une fièvre au long cours, et à un syndrome mononucléosique rendant le diagnostic plus facile ⁽²⁶⁾.

De la même façon, on décrit des angines à *Neisseria gonorrhoeae* transmises au cours de rapport oral.

4. Physiopathologie :

À la naissance, le nouveau-né ne possède comme moyen de défense immunitaire humorale que les immunoglobulines G maternelles. Cette immunité de défense est temporaire, d'environ 6 mois. Durant cette période, le nourrisson développe son tissu lymphoïde comme moyen d'acquisition immunitaire.

Les antigènes nécessaires à cette synthèse immunitaire pénètrent dans l'organisme par les fosses nasales et entrent en contact avec la muqueuse du rhinopharynx, entraînant le développement de l'amygdale pharyngée, puis dans un second temps, au niveau de l'oropharynx (amygdales palatines) et enfin le long du tube digestif (plaques de Peyer).

Les antigènes microbiens traversent la muqueuse et sont captés par les macrophages puis véhiculés dans les centres germinatifs du tissu lymphoïde qui sont les centres de la synthèse immunitaire (grâce aux lymphocytes B et T). Ainsi les tissus lymphoïdes se multiplient, augmentent de volume et provoquent l'hypertrophie de l'amygdale pharyngée : les végétations adénoïdes.

L'hypertrophie adénoïdienne (de même que celle des amygdales palatines) est considérée comme la réaction normale d'un organisme en voie de maturation immunitaire.

L'inflammation du rhinopharynx (rhinopharyngite) représente chez l'enfant une adaptation naturelle au monde microbien. Ainsi, on doit considérer comme normale une fréquence de quatre à cinq rhinopharyngites banales, non compliquées par an, jusque vers l'âge de 6 à 7 ans. Cette "maladie d'adaptation" évolue pendant la période au cours de laquelle l'enfant acquiert son capital immunitaire. Par contre, les rhinopharyngites ou les angines de

l'enfant sont considérées comme véritablement pathologiques lorsqu'elles se répètent trop souvent ou lorsqu'elles entraînent des complications.

5. Diagnostic :

a) Clinique :

L'angine constitue un syndrome clinique associant : fièvre, odynophagie et inflammation de l'oropharynx. L'apparition des symptômes peut être progressive ou, au contraire, rapide voire brutale. Il peut s'y associer d'autres signes cliniques en fonction de l'agent infectieux impliqué, et de l'âge du patient. Il peut s'agir d'une conjonctivite, d'une rhinorrhée, d'une toux, d'une dysphonie, d'arthralgies, de myalgies, de douleurs abdominales associées ou non à des diarrhées, d'une éruption cutanée voire d'un rash ou encore d'un syndrome pied-main-bouche.

En fonction du type de germe impliqué, les symptômes (locaux et généraux) et l'examen clinique peuvent varier.

Certains tableaux cliniques sont parfois évocateurs de l'origine virale ou bactérienne. Il est à noter qu'aucun symptôme n'est spécifique de l'origine virale ou bactérienne ; hormis la scarlatine typique due au SGA (angine érythémateuse ou érythématopultacée avec exanthème typique dans les 48 heures puis énanthème).

Toutefois, l'association d'une fièvre modérée d'apparition progressive et de plusieurs symptômes ou signes cliniques extra-pharyngés ainsi que d'une odynophagie modérée est évocatrice d'une infection virale.

En revanche, un tableau plus bruyant associant une fièvre élevée d'apparition brutale, d'une odynophagie marquée, sans signe extra-pharyngé, est plutôt en faveur d'une origine bactérienne.

Mais la valeur prédictive de ces signes cliniques et symptômes est faible. Le diagnostic est donc clinique, le recours à des tests biologiques d'identification du germe apporte seulement des arguments pour le choix du traitement antibiotique.

Plusieurs types d'examens d'identification de germe peuvent être utilisés : les Tests de Diagnostic Rapide (TDR), la culture bactériologique sur écouvillonnage par grattage des muqueuses, sur prélèvement de pus (dans les formes abcédées) ou sur prélèvement sanguin, ou encore les recherches plus spécifiques comme pour le VIH, la syphilis, les virus de la famille Herpes (HSV, VZV, EBV).

Tableau 1 : Signes d'examen orientant le clinicien vers une infection bactérienne ou virale

	Angine à SGA	Angine virale
Epidémiologie	- Epidémie - hiver et début printemps - Age : pic d'incidence entre 5 et 15 ans (survenue possible dès 3 ans)	
Signes fonctionnels ou généraux	- Début brusque - Odynophagie intense - Absence de toux - Fièvre élevée	- Début progressif - Odynophagie modérée ou absente - Présence de toux, coryza, enrouement, diarrhée
Signes physiques	- Erythème pharyngé intense - Purpura du voile - Exsudat - Adénopathies satellites sensibles - Eruption scarlatiniforme	- Vésicules (herpangine due à un entérovirus, coxsackie ou gingivostomatite herpétiforme) - Eruption évocatrice d'une maladie virale (ex. syndrome pieds-mains-bouche) - Conjonctivite

(Source : Recommandations de Bonne Pratique. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant, Société Française d'Infectiologie, 2011.)

b) Paraclinique :

(1) Diagnostic microbiologique :

L'oropharynx n'est pas stérile et sa flore commensale est à connaître pour interpréter les résultats biologiques par le clinicien. Cette flore est essentiellement composée par des streptocoques β -hémolytiques, des *Neisseria species* non pathogènes, des corynobactéries et des staphylocoques *epidermidis*.

Chez certains porteurs sains, on retrouve en dehors de toute pathologie ⁽²⁷⁾ :

- *Staphylococcus aureus*, *Hæmophilus influenzae* et *para-influenzae*, *Hæmophilus species*, *Branhamella catarrhalis*, *pneumococcus* ou des germes anaérobies (entérobactéries), chez 15 à 30 % des patients ;
- Streptocoques β -hémolytiques des groupes B, C, G, E et F chez 50 % des patients ;
- *Arcanobacterium hæmolyticum* ;
- SGA de manière exceptionnelle.

Ces germes ont un rôle pathogène mineur (à l'exception du SGA) et sont exceptionnellement responsables d'angines. Si tel est le cas, c'est généralement dans le cadre d'une épidémie comme en Corse en juillet 2012 où 156 cas d'angines à *Streptococcus pyogenes* de souche A, B, C et Ssa ont été identifiées après une toxi-infection alimentaire communautaire survenue en 3 jours (28).

En pratique, peu d'examens sont nécessaires lors d'une angine. Les examens pratiqués répondent à un choix justifié par la présentation clinique (par exemple : présence d'ulcérations nécrotique), le terrain (par exemple : facteur de risques de RAA, défaillances organiques multiples ...), l'évolution clinique ou encore en per-opératoire (prélèvement par ponction d'une collection).

(a) Culture de prélèvement pharyngé :

Peu pratiqué car peu indiqué, elle est réalisée par écouvillonnage appuyé des deux loges amygdaliennes et de la paroi postérieure du pharynx, en évitant de toucher la langue ou la surface interne des joues. L'acheminement au laboratoire doit être rapide et réalisé dans un milieu de transport spécifique. Un écouvillonnage nasal y est associé en cas de suspicion de syphilis.

Les techniques de culture classique (gélose au sang, sans inhibiteur, incubée 24 ou mieux 48 heures à l'air ambiant ont une sensibilité et une spécificité de 90 à 95 %. En pratique, elles sont peu réalisées et ne sont pas recommandées en dehors de rares indications dont la recherche de résistance à certains antibiotiques (macrolides et aux kétolides) sur les données de l'antibiogramme. Quelle que soit la technique utilisée, le résultat est obtenu dans un délai de 1 à 2 jours.

L'identification biologique de *Streptococcus pyogenes* est obtenue dans un délai de 1 à 2 jours, alors que pour l'angine de Vincent (association fuso-spirillaire), l'examen direct suffit. Les indications actuelles du prélèvement pharyngé sont les suivantes ⁽²⁹⁾ :

- Suspicion d'angine diphtérique (angine pseudo-membraneuse à *Corynebacterium diphtheriae*) ;
- Suspicion d'angine de Vincent (angine ulcéro-nécrotique à *Fusobacterium necrophorum* et *Borrelia vincentii*) ;
- Nécessité de confirmer le caractère viral ou bactérien, notamment après un TDR négatif chez des sujets de moins de 25 ans avec un risque de rhumatisme articulaire aiguë (RAA).

(b) Les tests rapides d'identification du streptocoque⁽³⁰⁾ :

Il en existe plusieurs, appelés Tests de Diagnostic Rapide (TDR). En France, un kit est disponible gratuitement pour certains médecins sur simple demande auprès de la CPAM depuis 2002.

Ces tests, rapides et efficaces (sensibilité > 90 % et spécificité proche des cultures bactériologiques soit environ 95% ⁽³¹⁾) permettent de mettre en évidence les antigènes de paroi du SGA présent dans un prélèvement de gorge. La réalisation et l'interprétation d'un Test de Diagnostic Rapide sont rapides (quelques minutes) et respectent un protocole simple.

Le principe du test est la détection de l'antigène streptococcique A par réaction immunochromatographique avec des anticorps antistreptococciques ; après une étape d'extraction, l'échantillon est déposé sur une membrane où il migre par capillarité jusqu'à une zone test contenant des anticorps colorés. Si des antigènes sont présents dans l'échantillon, ils forment un complexe visible dans cette zone test.

En pratique, un TDR doit être réalisé devant une angine érythémateuse ou érythématopultacée, de façon systématique chez l'enfant de plus de 3 ans ; alors que chez l'adulte, il est licite de ne pas faire de TDR lorsque le score de Mac Isaac (cf. *infra*) est inférieur à 2. Enfin chez le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans, la pratique du TDR est habituellement inutile car les angines observées à cet âge sont généralement d'origine virale.

L'intérêt du test est de justifier une prescription d'antibiotique :

- Si le TDR est positif, confirmant l'étiologie à SGA, la prescription d'antibiotique est justifiée,
- Si le test est négatif chez un sujet sans facteur de RAA, il n'est pas justifié de réaliser un contrôle supplémentaire systématique par culture, ni d'administrer une antibiothérapie.

Les facteurs de risque de RAA sont devenus rares en France :

- Antécédents personnels de RAA,
- Âge entre 5 et 25 ans associé à des antécédents d'épisodes multiples d'angine à SGA ou à la notion de séjours en régions endémiques de RAA et éventuellement à certains facteurs environnementaux.

Dans un contexte à risque de RAA, un TDR négatif peut être contrôlé par une mise en culture. Si la culture est positive, une antibiothérapie est alors justifiée.

Le score de Mac Isaac, utilisé depuis 2000, est un score clinique utile uniquement chez l'adulte, qui possède une bonne valeur prédictive négative (supérieure à 95%) ⁽³²⁾ pour éliminer l'origine streptococcique d'une angine.

Tableau 2 : Score de Mac Isaac

SCORE DE MAC ISAAC A UTILISER CHEZ L'ADULTE

- | | |
|--|------|
| • Fièvre > 38°C | = 1 |
| • Absence de toux | = 1 |
| • Adénopathies cervicales sensibles | = 1 |
| • Atteinte amygdalienne
(↑ volume ou exsudat) | = 1 |
| • Age : | |
| 15 à 44 ans | = 0 |
| ≥ 45 ans | = -1 |

Les patients ayant un score de Mac Isaac < 2 ont au maximum une probabilité d'infection à SGA de 5%. tel score, chez l'adulte, permet de décider de ne pas faire de TDR et de ne pas prescrire d'antibiotique.

(2) Les examens biologiques ou sérologiques :

Ces examens sont à discuter au cas par cas, en fonction du diagnostic évoqué.

Par exemple, la première indication est l'angine pseudo-membraneuse avec le MNI-test sur prélèvement sanguin (cf. *infra*), ainsi qu'un hémogramme et le dosage des transaminases hépatiques. Le MNI-test est assez spécifique mais peu sensible et des faux positifs sont fréquents ⁽³³⁾ les premières semaines de la maladie et chez les jeunes enfants ⁽³⁴⁾, c'est pourquoi une sérologie EBV doit aussi être demandée.

L'hémogramme est aussi indiqué devant les ulcérations amygdaliennes bilatérales, pouvant révéler une hémopathie, ainsi qu'un myélogramme.

En cas, exceptionnel, de syndrome de choc toxique, des hémocultures sont recommandées pour optimiser l'isolement du SGA, qui en est le principal responsable.

Enfin, la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique n'étant pas prévenue par une antibiothérapie, la recherche d'une protéinurie à la troisième semaine après une angine présumée streptococcique peut être indiquée.

Le MNI-test est un test sanguin, rapide, qui permet de détecter les anticorps hétérophiles non spécifiques de l'EBV, reconnaissant des globules rouges de chevaux. En présence de ces immunoglobulines M, la maladie mononucléose infectieuse est évoquée. La sensibilité de ce test est cependant relativement faible alors que sa spécificité est très bonne (respectivement 60% et 95%) ⁽³³⁾. La sérologie EBV (sensibilité 97%, spécificité 94%) ⁽³³⁾ doit donc être associée dans la recherche étiologique.

Cette sérologie est composée d'une combinaison de marqueurs spécifiques de l'EBV : IgM anti-VCA, IgG anti-VCA et IgG anti-EBNA. Le profil de ces anticorps renseignera sur l'ancienneté de la maladie : primo-infection ou infection ancienne.

(3) Les ASLO :

La streptolysine O est une hémolysine sécrétée par le SGA lorsqu'il infecte l'organisme. Cette streptolysine déclenche une réaction immunitaire et suscite *in vivo* la synthèse d'une immunoglobuline, l'antistreptolysine O (ASLO). Lors d'une infection streptococcique, le temps nécessaire à l'apparition d'ASLO détectables est de 1 à 3 semaines. La valeur redevient normale au plus tard après 6 mois.

La présence d'ASLO ne constitue pas à elle seule un critère valable de diagnostic. Elle n'est cliniquement significative que lorsqu'on observe une multiplication par quatre du titre, dans deux sérums, espacés d'un intervalle de quinze jours.

Le dosage des ASLO n'a pas sa place dans le diagnostic de routine d'une infection pharyngée à SGA. Ce test garde néanmoins son utilité pour confirmer l'étiologie streptococcique de manifestations cliniques évoquant un syndrome post-streptococcique (rhumatisme articulaire aigu, glomérulonéphrite aiguë).

Par ailleurs, les ASLO ne sont pas les seuls anticorps antistreptococciques. En effet, le pouvoir pathogène du SGA s'explique principalement par sa multitude de facteurs de virulence : streptolysine O, streptokinase, toxines érythrogènes ...

En pratique, la détection et le dosage des ASLO peut se faire sur un prélèvement pharyngé.

(4) L'imagerie :

Devant une infection pharyngée non compliquée et quelle que soit alors l'étiologie suspectée, aucun examen d'imagerie n'est nécessaire.

L'échographie et la tomodensitométrie sont les examens les plus utiles dans le cadre de complications pharyngées infectieuses locales (*cf.* §. II.C.1).

c) Les différentes formes cliniques d'angines :

On différencie classiquement l'angine virale avec des amygdales érythémateuses, une toux, une obstruction nasale et des adénopathies multiples, de l'angine bactérienne associant

une angine érythématopultacée, une fièvre élevée, des vomissements et une adénopathie en position sous-digastrique. Dans les faits, de nombreuses études ont parfaitement montré qu'il n'y avait aucune corrélation bactériologique (35-37) et qu'il n'était pas possible - en dehors de certaines situations particulières - de différencier une angine virale d'une angine bactérienne, notamment en ce qui concerne les données de l'examen de l'oropharynx.

Dans certains cas, l'aspect, la topographie, le contexte permettent tout de même d'orienter le diagnostic et la démarche pratique (cf. score de MacIsaac chez l'adulte, ou encore les formes ulcéronécrotiques unilatérales).

Pour rappel, la clinique doit aussi pouvoir distinguer les formes infectieuses pathologiques d'une simple hypertrophie amygdalienne de l'enfant, ou d'une pharyngite commune saisonnière.

Photo 1 : à gauche : hypertrophie amygdalienne ; à droite : pharyngite simple



(1) Les angines érythémateuses (photo 2) :

Les amygdales palatines sont rouges et tuméfiées, associées de manière inconstante à un aspect inflammatoire et congestif de l'ensemble de la muqueuse de l'oropharynx, en particulier du voile du palais.

(2) Les angines érythématopultacées (photo 3) :

Le tableau est superposable au précédent et se caractérisent par la présence sur les amygdales palatines d'un exsudat pultacé (qui a un aspect de bouillie), gris-jaunâtre, punctiforme ou en trainées, mince ou friable, facilement décollable de la muqueuse et ne débordant pas la surface des amygdales palatines.

Ces 2 formes représentent la grande majorité des angines diagnostiquées chaque année. Elles n'ont pas de valeur d'orientation diagnostique à la différence des angines pseudomembraneuse, vésiculeuse ou ulcérée.

Photo 2 : Angine érythémateuse

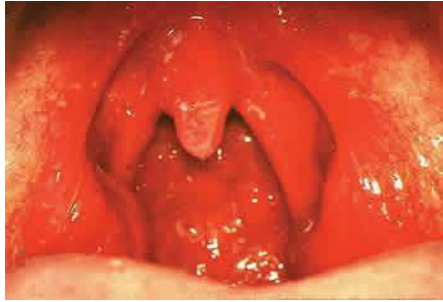
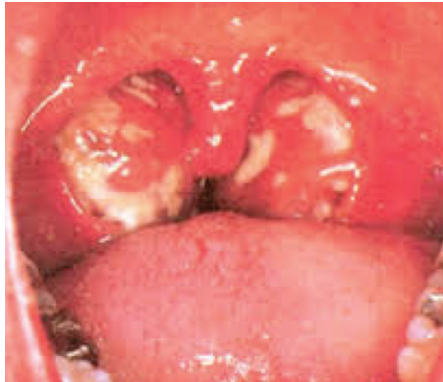


Photo 3 : Angine érythématopultacée



(3) Les angines pseudomembraneuses (photos 4 et 5) :

L'examen de l'oropharynx retrouve des fausses membranes, nacrées, épaisses et adhérentes, qui se reconstituent en quelques heures après décollement avec un abaisse-langue, provoquant parfois un saignement en nappe. Ces membranes peuvent déborder les amygdales palatines et se localiser alors sur le voile et ses piliers et la luette.

Cette forme d'angine doit faire évoquer une mononucléose infectieuse ou une diphtérie. L'étiologie virale est la plus fréquente (EBV). La seconde étiologie est bactérienne et beaucoup plus rare en France, la diphtérie due à *Corynebacterium diphtheriæ* (sécrétant une toxine : la toxine diphtérique, responsable des signes toxiques).

En cas de MNI, l'examen peut retrouver des pétéchies du voile du palais. Un détail sémiologique permet de distinguer l'angine diphtérique de l'angine mononucléosique car dans cette dernière on note systématiquement l'absence de fausses membranes au niveau de la luette et l'absence de signes toxiques.

Photo 4 : Angine pseudomembraneuse mononucléosique (avec luette indemne de fausses membranes)

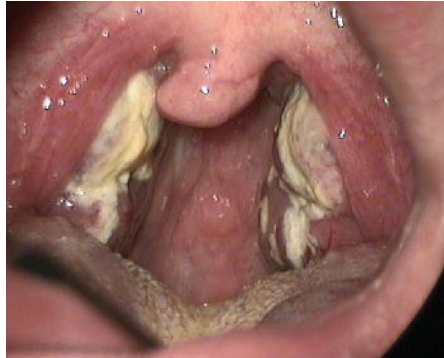


Photo 5 : Angine pseudomembraneuse diphtérique (avec fausses membranes atteignant la luette)



(4) Les angines vésiculeuses (photo 6) :

Elles sont caractérisées par une exulcération du revêtement épithélial, faisant suite à une éruption vésiculeuse, généralement fugace (quelques heures), au niveau des amygdales palatines mais également au niveau du voile du palais et de ses piliers.

L'étiologie est toujours virale et dans la très grande majorité des cas d'origine herpétique.

Dans les premières heures, sur des amygdales rouge vif, des bouquets de petites vésicules hyalines sont observés puis apparaissent des taches blanches d'exsudat entourées d'un halo rouge qui peuvent confluer et constituer une fausse membrane à contour polycyclique, parfois nécrotique ⁽³⁸⁾. Dans la très grande majorité des cas, cet exsudat se décolle facilement permettant de visualiser des érosions superficielles, à bords nets. Un herpès labial et/ou nasal est fréquemment associé.

En cas d'herpangine, l'examen clinique retrouve le même aspect que l'angine herpétique mais étendu à l'ensemble de l'oropharynx. Cette pathologie touche les enfants de 1 à 7 ans. Elle est à l'origine d'épidémies estivales. Lorsque cette stomatite est associée à une éruption maculo-papuleuse des mains et des pieds, on parle de syndrome pied-main- bouche. Ce sont les Coxsachies du groupe A16 qui sont le plus souvent associés à cette entité clinique.

Photo 6 : Angine vésiculeuse



(5) Les angines ulcéreuses (photo 7) :

L'examen des amygdales palatines retrouve une ulcération, généralement unilatérale, à bords irréguliers et surélevés, plus ou moins profonde et recouverte d'un enduit blanc-grisâtre, nécrotique et friable. La palpation est douloureuse mais ne retrouve pas d'induration. Les ganglions sont généralement de petite taille et non douloureux. L'examen retrouve souvent un point de départ buccodentaire (gingivite, carie, périecoronarite d'une dent de sagesse inférieure). Une angine ulcéreuse doit faire évoquer en premier lieu une angine de Vincent. Dans cette pathologie, en dehors de l'asthénie, les signes généraux sont peu marqués, avec une fièvre comprise entre 38°C et 38.5°C. Il existe très souvent une halitose, parfois marquée, faisant évoquer une infection à germes anaérobies. Alors que l'angine de Vincent est une infection causée par l'association fuso-spirillaire de *Fusobacterium necrophorum* et *Borrelia vincentii*. Elle a été décrite par le médecin français Hyacinthe Vincent (1862 - 1950).

Beaucoup plus rarement, des angines ulcéreuses avec ulcération unilatérale d'une amygdale palatine peuvent être causées par deux autres germes : *Prevotella disiens* et *Treponema pallidum*. En cas de syphilis primaire, l'examen retrouve une ulcération amygdalienne unilatérale à bord surélevés, propre et rosée, atone, dont le fond est dur, non douloureuse, et qui ne saigne pas à la palpation. Il s'agit du « chancre d'inoculation » qui peut également se situer au niveau du voile du palais ou de la paroi latérale de l'oropharynx. La palpation cervicale retrouve généralement un ganglion de grosse taille, légèrement inflammatoire mais indolore, situé dans le territoire sous-digastrique homolatéral, qui peut persister jusqu'à plusieurs mois.

Photo 7 : Angine de Vincent ulcéronécrotique



d) Les diagnostics différentiels :

Certaines pathologies peuvent être confondues, au stade initial, avec une angine, essentiellement ulcéreuse ou vésiculeuse ⁽²³⁾.

(1) Le zona pharyngien :

En cas d'atteinte du nerf glosso-pharyngien (IX), cette forme de zona est très rare et se caractérise par une éruption vésiculeuse strictement unilatérale, siégeant sur le voile, le tiers supérieur des piliers amygdaliens, le palais osseux, respectant généralement l'amygdale palatine homolatérale.

(2) Le cancer de l'amygdale :

L'âge (> 55 ans), un contexte éthylo-tabagique, l'absence de signes infectieux généraux, la présence d'une ulcération unilatérale qui dépasse les limites de l'amygdale palatine, l'induration profonde, le saignement au toucher, la présence d'une ou plusieurs adénopathies homolatérales, dures, non douloureuses, plus ou moins fixées aux plans profonds doivent faire évoquer systématiquement un cancer de l'amygdale et conduire à une biopsie pour étude histologique.

(3) Les hémopathies :

- En cas de neutropénie isolée (photo 8) :

L'origine peut être d'origine toxique, médicamenteuse ou idiopathique. L'examen de l'oropharynx retrouve, dans les formes évoluées, des lésions ulcérées, recouvertes d'un enduit nécrotique, étendues à toute la muqueuse oropharyngée et d'extension rapide. Ces lésions ne saignent pas et ne suppurent pas. Il n'y a pas de ganglions cervicaux. L'hémogramme et le myélogramme retrouvent une agranulocytose sans atteinte des autres lignées sanguines.

- En cas de leucémie aiguë :

L'examen retrouve une ulcération des amygdales palatines, généralement bilatérale, associée à une gingivite hypertrophique. Ces lésions sont très souvent hémorragiques et évoluent

rapidement vers la nécrose. Un hémogramme et un myélogramme doivent être pratiqués en urgence, permettant de confirmer le diagnostic.

Photo 8 : Ulcération amygdalienne bilatérale en cas de neutropénie isolée



C. COMPLICATIONS INFECTIEUSES

1. Suppuratives :

a) Localisées et collectées : les phlegmons et abcès :

Le terme de phlegmon désigne des infections circonscrites non collectées, alors que les atteintes collectées sont des abcès et les infections diffuses sont dénommées cellulites.

Le phlegmon est le plus souvent périamygdalien. Son incidence est de 15 à 30 cas/1000.000 adultes ⁽³⁹⁾. Il se développe le plus souvent secondairement à une infection pharyngée ; il est rarement spontané ou après l'ingestion d'un corps étranger.

Chez l'enfant le phlegmon périamygdalien est rare avant 10 ans, on note une prédominance d'abcès rétro-pharyngé à point de départ ganglionnaire.

Son mécanisme de survenue est mal connu. Une équipe espagnole ⁽⁴⁰⁾ a mis en évidence qu'il y avait près de la moitié des phlegmons secondaires à une pharyngite virale ou bactérienne et l'autre moitié survenant d'emblée, avec une physiopathologie mal connue. Certains auteurs⁽⁴¹⁾ évoquent une infection à partir des glandes salivaires accessoires, dites glandes de Weber, situées à la partie supérieure de l'amygdale palatine et dans le palais mou. Cette hypothèse pourrait expliquer les formes unilatérales d'emblée et les localisations variables de la collection purulente. En effet, si la localisation la plus fréquente de l'abcès est au pôle supérieur de l'amygdale et au contact du muscle constricteur supérieur, on observe parfois des abcès ayant d'autres localisations : postérieures, inférieures parfois même intra-amygdaliennes ou exceptionnellement des abcès bilatéraux ⁽⁴²⁾. L'étude des abcès survenant chez des patients ayant des antécédents d'amygdalectomie montrent les différentes causes possibles outre les infections des glandes de Weber : les infections dentaires, surinfection exceptionnelle d'un kyste branchial parapharyngé ⁽⁴³⁾ ou les infections survenant après un traumatisme par corps étranger. Comme toujours, la constitution de l'infection est progressive et le phlegmon évolue, s'il n'est pas traité, vers un abcès.

Sur le plan clinique, un phlegmon peut survenir à tout âge mais on note une plus grande fréquence entre 20 et 40 ans ⁽⁴²⁾. Le sex-ratio est à l'équilibre ou à prédominance masculine selon les études. La prise d'antibiotiques au préalable est importante (environ la moitié des patients) et n'empêchent donc pas la survenue d'un phlegmon ^(44,45).

Une équipe anglaise ⁽⁴⁶⁾ a mis en évidence certains facteurs de risque clairement identifiés, comme :

- le sexe masculin,
- la consommation de tabac,
- les antécédents d'angine plutôt que de rhinopharyngite.

Concernant la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et de corticoïdes, elle joue probablement un rôle favorisant dans la survenue d'une cellulite ⁽⁹⁾ mais cela n'a pas été démontré dans les phlegmons et abcès pharyngés.

Lors de la démarche diagnostique et thérapeutique, le clinicien réalise un interrogatoire à la recherche, entre autres, des facteurs favorisants reconnus ; un examen clinique ; puis survient la réalisation indispensable des examens complémentaires comme l'analyse bactériologique et l'imagerie par tomographie assistée par ordinateur. Le prélèvement bactériologique est en théorie peu utile dans un phlegmon périamygdalien mais les experts de la Société Française

d'ORL le recommande dès lors que du pus est retrouvé lors de la ponction afin de documenter l'infection et d'adapter le traitement en cas d'évolution non favorable. Dans une revue de la littérature, Powell et al. ⁽⁴⁷⁾ suggèrent que les phlegmons périamygdaliens ne sont pas liés à des complications d'angines car ce sont des populations différentes (angines chez l'enfant, phlegmon entre 20 et 40 ans) et que le SGA est inconstamment retrouvé dans les pus des abcès alors que c'est le principal germe des angines. Concernant l'imagerie, le scanner injecté n'est pas toujours nécessaire si le tableau de phlegmon périamygdalien est franc et typique, sauf chez l'enfant de moins de 5 ans ⁽⁴⁸⁾. Il peut permettre de préciser la localisation de l'abcès pour orienter la ponction ou la voie d'abord de drainage chirurgical (notamment par rapport à la carotide interne).

Le traitement de ces complications infectieuses, suppuratives et localisées est médical et chirurgical.

Une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique à fortes doses (150 mg/kg/j chez l'enfant et 4 à 6 g/j chez l'adulte) est recommandée, par voie orale ou intraveineuse, durant dix à quatorze jours. La prescription d'antalgiques est systématique dans le traitement de ces infections qui sont très douloureuses. Le fait de soulager le patient lui permet de s'alimenter par voie orale, ce qui est en général le facteur essentiel qui permet une prise en charge ambulatoire et le retour au domicile lorsque le patient est hospitalisé. La prescription d'AINS ou surtout de corticoïdes est fréquente.

Le traitement chirurgical comporte en premier lieu une ponction de la collection (le plus souvent réalisée au fauteuil chez l'adulte). Cette ponction peut être suivie d'une incision de drainage dont la décision de réalisation est différente d'une équipe à l'autre (choix de ponctions itératives ou de ponction-incision-drainage). Il peut alors être discuté d'une amygdalectomie (à chaud ou à froid) qui se fait sous anesthésie générale. La durée moyenne d'hospitalisation est alors de 3 jours.

b) Extensives à point de départ pharyngé et non collectées : les cellulites :

Les cellulites cervico-faciales sont des infections des espaces profonds de la face et du cou qui diffusent le long des espaces aponévrotiques. Même si les antibiotiques ont largement diminué leur incidence, le traitement des cellulites cervico-faciales reste un véritable enjeu. Les

plans aponévrotiques constituent des espaces et des voies de diffusion de l'infection. L'extension rapide d'un espace à un autre en fait sa dangerosité. La maladie peut être rapidement grave, engageant le pronostic vital par extension de l'infection de la base du crâne au diaphragme. Les espaces et les tissus infectés peuvent donner naissance à une collection nécrotique (abcès) voire une gangrène gazeuse. Un choc septique ou une défaillance multi-viscérale peuvent survenir. La porte d'entrée est le plus souvent dentaire ou pharyngée. Les germes sont souvent d'espèces multiples avec des résistances antibiotiques. Les facteurs favorisants sont le terrain immunodéprimé ou un traitement immunosuppresseur, comme les corticoïdes ou les anti-inflammatoires.

Le but du traitement est le contrôle de la maladie pour éviter les complications et l'extension vers le médiastin. Il s'agit d'une prise en charge multidisciplinaire avec un traitement chirurgical et une réanimation active. Le drainage chirurgical, en premier lieu au bloc opératoire, est poursuivi par des pansements quotidiens. Les reprises chirurgicales sont régulières durant le séjour en réanimation. Elles visent à débrider les tissus nécrotiques et drainer des nouvelles collections purulentes détectées par l'imagerie (TDM avec injection). L'identification des germes responsables de la cellulite est fondamentale. A part le syndrome infectieux, le principal risque immédiat est la dyspnée à cause d'une obstruction mécanique de la filière respiratoire. La liberté des voies aériennes est fondamentale à évaluer devant chaque cellulite cervico-faciale. Un patient atteint de cellulite du plancher buccal ou de l'espace parapharyngé peut développer un œdème important menant à une dyspnée dont l'évolution peut être rapide vers l'obstruction des voies aériennes et l'arrêt cardiorespiratoire. L'intubation peut être difficile surtout en cas de trismus associé. Après un séjour en réanimation qui peut être long, la prise en charge doit assurer les séquelles fonctionnelles post-réanimatoires, celles sur la déglutition et les séquelles esthétiques.

D'un point de vue nosologique, le terme de « cellulite » est parfois utilisé pour désigner une infection des tissus « cellulaires » cutanés et sous-cutanés alors qu'il s'agit en réalité d'une dermohypodermite pouvant être d'origine infectieuse (érysipèle) ou non infectieuse. La cellulite est en réalité définie par l'infection des espaces aponévrotiques désignant une fasciite, c'est-à-dire une infection des fascias.

L'hypoderme est séparé des muscles par une aponévrose superficielle, solide, fermement adhérente au muscle. C'est le siège électif de la nécrose dans les fasciites. Une fois les espaces aponévrotiques infectés, il existe une diffusion de l'infection aux autres structures

anatomiques voisines au niveau des muscles provoquant ainsi une myosite, une infiltration des espaces graisseux profonds, et des collections des espaces profonds de la tête et du cou, voire une gangrène gazeuse. La diffusion de l'infection se fait également le long des espaces aponévrotiques en hauteur avec une diffusion de l'infection pouvant atteindre en haut la base du crâne et en bas le médiastin jusqu'au diaphragme.

Certains facteurs de comorbidité ont été rapportés dans la littérature : diabète, artériosclérose, alcoolisme, insuffisance rénale chronique, cancer, obésité, immunodépression, postpartum ^(49,50). L'action anti-inflammatoire des corticoïdes et des AINS peut prédisposer à de telles infections ⁽⁵¹⁾. Les AINS peuvent masquer les signes et les symptômes ⁽⁵²⁾. Le risque accru de développer une cellulite par la prise d'AINS ou d'une aggravation d'une infection streptococcique est discuté ⁽⁹⁾. Les corticoïdes constituent un facteur de risque favorisant une extension vers la médiastinite en cas de cellulite cervico-faciale ⁽⁵³⁾.

Le tableau clinique de cellulite cervico-faciale. associe des signes locaux et généraux, auxquelles peuvent s'associer une fièvre, une asthénie, une perte d'appétit et plus tardivement un choc septique avec risque de défaillance multi-organique.

Les signes locaux dépendent de la porte d'entrée. Le principal signe local étant l'inflammation et l'infiltration cutanée : la peau est chaude, rouge, tendue et lisse. La tuméfaction de la face et du cou est le plus souvent progressive de façon rapide sans fluctuation ni adénopathies palpables. Les autres signes comme la crépitation cutanée ou la nécrose cutanée sont plus tardifs et plus rares, révélant une gangrène gazeuse à germes anaérobies. Cependant, comme cette infection atteint les espaces aponévrotiques profonds, il peut exister une nette discordance entre l'état clinique du revêtement cutané et l'atteinte majeure des espaces profonds.

Les signes généraux marquent une altération du fonctionnement d'autres organes comme le rein, le cœur et les poumons conduisant à une défaillance multi-viscérale. Ceci peut être dû au choc septique ou toxique dû à la bactériémie ou au relargage de toxines. Les complications générales des cellulites cervico-faciales sont pulmonaires (pneumonies, abcès pulmonaires, médiastinite, nécrose de la paroi thoracique), cardiovasculaires (thrombose veineuse, érosion et rupture artérielle, péricardite) et osseuses (nécrose mandibulaire).

Une tomodensitométrie injectée est indispensable dans la prise en charge, réalisée en urgence. L'IRM n'est pas recommandée dans la cellulite cervico-faciale à cause de son temps d'acquisition prolongé et du besoin d'immobilisation du patient pouvant être agité et instable.

La prise en charge thérapeutique nécessite en premier lieu une attention particulière apportée au contrôle des voies aériennes supérieures. En effet la décompensation respiratoire peut être brutale ⁽⁵⁴⁾. Le bilan d'imagerie sera réalisé une fois que le contrôle des voies respiratoires est assuré.

Une antibiothérapie doit être instauré sans tarder, associant classiquement une céphalosporine de 3^{ème} génération et une nitro-imidazolée ⁽⁴⁸⁾. Dans certaines conditions, le traitement antibiotique est le seul traitement : si l'infection n'est pas encore collectée ou en présence d'une petite collection, sans aucun signe de dissémination dans les autres espaces cervicaux ni de complications (médiastinite, méningite ...). Dans ce cas, la réévaluation clinique doit être attentive durant les 48 premières heures et les patients sont laissés à jeun durant le temps d'observation pour une éventuelle chirurgie. Après normalisation clinique et biologique, un relais antibiotique *per os* s'effectue durant encore 14 jours en moyenne.

Concernant la prise en charge chirurgicale, son objectif est le drainage des cavités cervicales abcédées, par ponction, incision ou cervicotomie. Les indications aux gestes chirurgicaux sont : la présence de collections liquidiennes et aériennes, les infections anaérobies gazeuses, la présence de collections dans plusieurs espaces cervicaux ou aponévrotiques, une dyspnée due à l'effet de masse d'un abcès/phlegmon ou l'échec du traitement conservateur seul⁽⁵⁵⁾. Il s'en suit systématiquement la pose et la réfection pluriquotidienne de pansements sous anesthésie générale en service de réanimation. Lorsque l'évolution est favorable avec l'absence de fièvre et la normalisation biologique, la cervicotomie sera fermée sur lames et le patient pourra sortir de réanimation. Alors, des pansements en salle d'opération seront réalisés par un lavage du site opératoire sur lames et enfin les lames seront mobilisées puis retirées permettant une fermeture complète.

2. Non suppuratives :

a) D'origine immunitaire :

Ce type d'infections est toujours consécutif d'infections à SGA avec la mise en circulation de complexes immuns, associant des antigènes du SGA (protéine M1) et des immunoglobulines G qui se déposent surtout au niveau des glomérules rénaux et des articulations, déclenchant l'activation du complément et une réaction inflammatoire. Elles touchent essentiellement les enfants. Leur fréquence diminue du fait de la prescription des antibiotiques. Les complications les plus courantes sont le rhumatisme articulaire aigu (RAA), qui reste une urgence thérapeutique du fait du risque cardiaque encouru, et la glomérulonéphrite post-streptococcique, d'évolution spontanément favorable chez l'enfant.

A l'échelle mondiale, on compte chaque année au moins 517 000 décès attribuables à une infection grave à SGA⁽¹⁶⁾ ; quant au rhumatisme articulaire aigu, il cause à lui seul 233 000 décès⁽¹⁶⁾.

(a) Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) :

Le RAA, touche les enfants d'âge scolaire et l'adulte jeune. Il est exceptionnel après 25 ans, et touche les 2 sexes indifféremment. D'après une enquête rétrospective menée par le Groupe de Recherche sur les Angines et les PHaryngites (GRAPH), l'incidence du RAA en France à la fin des années 90 était de 0,08 à 0,15 / 100 000 enfants (5-14 ans) / an ⁽⁵⁶⁾. Cela représentait alors une dizaine de cas par an en France.

Sa physiopathologie reste encore à ce jour non totalement établie. La crise peut apparaître dans 30 à 50 % des cas en l'absence d'antécédent de pharyngite.

La gravité n'est pas liée aux atteintes articulaires ou cutanées (nodosités de Meynet, érythème marginé), mais aux complications cardiaques (péricardites, myocardites, valvulopathie mitrale et/ou aortique). Les atteintes neurologiques (chorée de Sydenham) sont quant à elles exceptionnelles, et d'apparition tardive avec un délai d'apparition équivalent aux séquelles valvulaires (sténoses mitrale et/ou aortique) ⁽¹⁶⁾.

(b) La glomérulonéphrite post-streptococcique :

La glomérulonéphrite post-streptococcique est saisonnière et touche plus souvent les enfants, les jeunes adultes et les hommes ⁽⁵⁷⁾.

Elle survient 10 à 20 jours après une angine à SGA. Le tableau clinique associe dans une survenue brutale un syndrome néphritique (hématurie macroscopique, oligurie, protéinurie, rétention hydrosodée avec HTA et insuffisance rénale aiguë). L'évolution, le plus souvent spontanément favorable (sous régime restrictif hydrosodé), survient en quelques jours et la normalisation de la fonction rénale en quelques semaines. Cependant, chez l'adulte, en l'absence de traitement adapté, elle peut se compliquer d'une insuffisance rénale chronique.

b) Complications toxiques :

(a) La scarlatine :

Nous l'avons vu précédemment, le SGA sécrètent des toxines erythrogènes (nommées A, B, C et D). Ces toxines sont immunogènes et responsables d'une vasodilatation, associée à un œdème dermique et d'un infiltrat lymphocytaire. Les formes bénignes de scarlatine sont associées aux toxines B et C, et les rares formes plus virulentes à la toxine A.

Les signes cliniques de la scarlatine comportent plusieurs phases. En premier lieu, on constate une angine fébrile de début brutal, puis au bout de 24 à 48 heures s'installe une éruption cutanée et muqueuse typique ⁽⁵⁸⁾. Il s'agit de l'exanthème scarlatiniforme : coloration rouge diffuse de la peau, recouverte d'un fin granité qui gagne progressivement l'ensemble du corps sans intervalle de peau saine, à l'exception des paumes et des plantes.

L'éruption est maximale en 2 à 3 jours, et disparaît en 6 jours. Elle est suivie par une desquamation entre le 7^e et le 15^e jour qui se fait dans le même sens que l'éruption. Un énanthème s'associe à l'angine et l'on observe une langue d'abord saburrale puis desquamant de la périphérie vers le centre pour aboutir à un aspect rouge framboisé au 7^e ou 8^e jour.

Les formes atténuées sont fréquentes, avec une fièvre peu marquée, une éruption rosâtre, restreinte aux plis de flexion. Par contre, l'aspect de l'oropharynx et de la langue reste souvent caractéristique.

Photo 9 : Langue saburrale avec aspect rouge framboisé dans la scarlatine



(b) Le syndrome de choc toxique (SCT) :

Le SCT se manifeste généralement par un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) d'évolution rapide vers un sepsis sévère puis un choc septique ; avec une température élevée ($> 39^{\circ}\text{C}$), une éruption cutanée diffuse (érythrodermie maculeuse puis desquamation cutanée diffuse prédominant au niveau des paumes des mains et de la plante des pieds), une hypotension sévère et une défaillance multiviscérale évolutive, qui peut atteindre tous les organes et conduire au décès ⁽⁵⁹⁾.

Des études conduites en Australie ⁽⁶⁰⁾, au Danemark ⁽⁶¹⁾ et aux États-Unis ⁽⁶²⁾, ainsi que le programme Strep-EURO ⁽⁶³⁾, ont révélé que l'incidence de ce SCT était de 5 à 14 % chez les patients présentant une infection à SGA. Dans une publication ⁽⁶⁴⁾, la mortalité à 7 jours associée au SCT streptococcique s'enlevait à 44 %.

Les SGA responsables sont souvent du sérotype M1 et produisent les toxines érythrogène A, B ou C ⁽⁶⁵⁾.

D. TRAITEMENT MEDICAL

En préambule, nous précisons que seront traités dans ce chapitre seulement les traitements des infections pharyngées non compliquées ; ces dernières étant parfois sévères et relevant des soins coordonnés en multidisciplinarité, parfois en service de réanimation.

1. Angines à SGA :

Même si le traitement étiologique d'une angine bactérienne reste l'antibiothérapie, des médicaments antalgiques doivent être prescrits afin de limiter les comorbidités comme l'impossibilité de s'alimenter ou de boire (particulièrement chez les jeunes enfants) ou encore les difficultés à dormir.

L'incidence de l'angine est telle qu'elle entraînait jusqu'au début des années 2000 une consommation massive et excessive d'antibiotique. Depuis l'introduction généralisée des TDR en pratique courante cette consommation a baissé ⁽⁶⁶⁾, même si leur utilisation effective serait seulement de 60% en 2012 ⁽⁶⁷⁾.

Seules les angines à SGA documentées par un TDR, les angines diphtérique ou gonococcique et les angines de Vincent justifient une antibiothérapie systématique. Les angines virales seront traitées par les seuls soins de symptômes.

La prescription d'antibiotique dans les angines à SGA a plusieurs objectifs :

- Accélérer la disparition des symptômes (disparition des symptômes plus précoce de 24h) ⁽⁶⁸⁾
- Diminuer la dissémination du SGA à l'entourage (éradication du portage en 24h)
- Prévenir les complications post-streptococciques non suppuratives, notamment le rhumatisme articulaire aigu (surtout si pénicilline G administrée par voie intramusculaire) ⁽⁶⁹⁾
- Réduire le risque de suppuration loco-régionale, même s'il n'est pas clairement démontré que cela diminue la survenue de phlegmons.

Le traitement doit être réalisé de façon précoce pour accélérer la disparition des symptômes. Cependant, un traitement réalisé de façon retardé garde son action de protection vis-à-vis du RAA. Ainsi, l'antibiothérapie peut être débutée jusqu'au 9^{ème} jour après le début des signes (48). Cela autorise un délai d'évaluation diagnostique avant la mise en place de l'antibiothérapie.

Les traitements de courte durée sont à privilégier dans l'angine à SGA pour améliorer l'observance et réduire la pression de sélection sur la flore bactérienne. Les critères « raccourcissement de la durée des symptômes » et « éradication du streptocoque » sont désormais privilégiés par rapport au critère « prévention du RAA » pour le choix de l'antibiothérapie.

Les bêta-lactamines restent la famille antibiotique de choix. Les souches de SGA y sont sensibles(70). La pénicilline G injectable était le traitement historique de référence car son efficacité était démontrée dans la prévention du RAA. Pendant de nombreuses années, par extension, la pénicilline V orale était devenue le traitement de référence.

Cependant, un traitement par amoxicilline pendant 6 jours est aussi efficace que 10 jours de traitement par pénicilline V (71).

C'est donc ce schéma de 6 jours d'amoxicilline qui est désormais le traitement de référence (72).

Les céphalosporines orales ont aussi une efficacité comparable à celle de la pénicilline V (73). L'impact écologique de cette classe antibiotique est cependant trop important pour l'utiliser en première intention. Les céphalosporines de deuxième génération et de troisième génération permettent des durées de traitement raccourcies et donc une meilleure observance : cefuroxime 4 jours ; cefpodoxime 5 jours ; cefotiam 5 jours. Ces antibiotiques doivent être utilisés pour les patients allergiques à la pénicilline mais pas aux céphalosporines. Les céphalosporines de première génération ne sont pas recommandées car elles nécessitent des durées de traitement trop longues.

Les macrolides, eux aussi, ont la même efficacité que la pénicilline V pour traiter les angines à SGA (74). Certains macrolides à demi-vie prolongée permettent un traitement court (josamycine ou clarithromycine 5 jours ; azithromycine 3 jours). Cependant des résistances des SGA aux macrolides augmentent dans la plupart des pays européens. Cette augmentation est inquiétante en Italie ou en Espagne (>34%) (75). En France, la résistance maximum constatée était de

14%⁽⁷⁶⁾. Cela ne permet pas d'utiliser cette classe en première intention dans le traitement des angines.

Parmi les synergistines, seule la pristinamycine a l'AMM dans les infections ORL. Elle reste sensible même si les SGA sont résistants aux macrolides. Mais le taux d'échec bactériologique est trop important et cet antibiotique ne doit pas être utilisé pour le traitement des angines à SGA.

L'activité de la télithromycine est satisfaisante dans le traitement des angines à SGA. Mais son mécanisme de résistance est proche de celui des macrolides et doit rendre son utilisation prudente.

En résumé, l'amoxicilline est le traitement de référence pour les angines à SGA. En cas d'allergie vraie à la pénicilline sans allergie aux céphalosporines, le choix se portera sur les céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} générations (enfants : cefpodoxime ; adultes : cefuroxime ou cefpodoxime ou cefotiam). En cas d'allergie vraie à toutes les bêta-lactamines, on peut utiliser des macrolides (azithromycine, clarythromycine ou josamycine).

Tableau 3 : Posologies recommandées dans l'angine à SGA

Antibiotiques	Posologie quotidienne adulte	Posologie quotidienne enfant	Durée de traitement
Amoxicilline	1g x 2	50 mg/kg/j en 2 prises	6 jours
Cefuroxime-axetil C2G	250 mg x 2		4 jours
Cefotiam C3G	200 mg x 2		5 jours
Cefpodoxime C3G	100 mg x 2	8 mg/kg/j en 2 prises	5 jours
Azithromycine	500 mg x 1	20 mg/kg/j en 1 prise	3 jours
Clarythromycine	250 mg x 2	15 mg/kg/j en 2 prises/j	5 jours
Clarythromycine Lp	500 mg x 1		5 jours
Josamycine	1g x 2	50 mg/kg/j en 2 prises	5 jours

(Source : Barry B. Les infections pharyngées. Les monographies amplifon, 2014.)

2. Autres angines bactériennes :

- L'angine diphthérique :

Le traitement de la diphthérie repose sur l'amoxicilline pour une durée de 14 jours. En cas d'allergie les macrolides constituent l'alternative. L'antibiothérapie doit être associée à la sérothérapie et à la vaccination à la phase de convalescence car cette infection est très peu immunisante ⁽⁷⁷⁾.

- L'angine gonococcique :

Le gonocoque doit être traité par une injection minute de ceftriaxone. En effet, la sensibilité à la pénicilline a diminué au cours des dernières années, ainsi que celle aux cyclines et aux fluoroquinolones. Les céphalosporines orales sont moins efficaces sur le portage pharyngé du méningocoque.

- L'angine de Vincent :

Le traitement de référence de cette angine nécrotique est l'amoxicilline-acide clavulanique.

- Le chancre syphilitique :

Le traitement repose sur la benzathine benzylpénicilline à la dose de 2.4 millions d'UI en une injection intramusculaire. En cas d'allergie à la pénicilline, on choisit de préférence la doxycycline.

3. Traitement symptomatique :

Des traitements visant à améliorer le confort, notamment antalgiques et antipyrétiques sont licites. Ni les anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire, ni les corticoïdes par voie générale ne sont recommandés ⁽⁷⁸⁾, en l'absence de données permettant d'établir leur intérêt dans le traitement des angines alors que leurs risques sont notables.

Toutefois, il est recommandé de traiter la fièvre (notamment chez l'enfant) par du paracétamol durant les premières 24 heures, puis par un AINS si le paracétamol ne suffit pas. Même si l'HAS⁽⁷⁹⁾ émet cette recommandation elle insiste sur une utilisation « prudente » des AINS dans les infections bactériennes.

III. LES ANTI-INFLAMMATOIRES

A. LES ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS : LES GLUCOCORTICOÏDES

1. Découverte historique :

La recherche sur les glandes surrénales commença par des observations cliniques faites sur les malades atteints d'insuffisance surrénalienne. De 1933 à 1936, trois groupes de chercheurs (deux équipes américaines et une polonaise) isolent à partir des corticosurrénales une substance initialement nommée *compound E*, qu'on rebaptisera cortisone en 1939. Bien qu'elle permette de maintenir en vie des chiens auxquels on a enlevé les surrénales, l'intérêt clinique de cette hormone n'est pas évident à l'époque. En 1949, le médecin américain Philip S. Hench observe que, lorsque des femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde sont enceintes, leur état s'améliore. Reliant cette observation au fait que les surrénales sont plus actives pendant la grossesse, il entreprend avec le médecin américain Edward C. Kendall une étude des effets de la cortisone sur la polyarthrite rhumatoïde. Les effets sur l'hormone sont spectaculaires : le premier médicament efficace contre les maladies rhumatismales vient d'entrer dans la pharmacopée. Kendall, Reichstein et Hench reçurent en 1950 le prix Nobel de physiologie ou

médecine « pour leurs découvertes sur les hormones du cortex des glandes surrénales, leur structure et leurs effets biologiques ».

Inscrits sur la liste noire des produits dopants par le Comité International Olympique en 1978, les corticoïdes n'ont pu être décelés chez les sportifs qu'à partir de 1999.

2. Fonction physiologique et utilisation thérapeutique :

Les corticostéroïdes sont des hormones stéroïdiennes sécrétées par le cortex des glandes surrénales. Ces dernières sécrètent des minéralocorticoïdes (principalement l'aldostérone), des glucocorticoïdes (cortisone et hydrocortisone) et des androgènes. Ce sont les glucocorticoïdes qui ont des propriétés anti-inflammatoires et une action sur le métabolisme protidique et glucidique. Depuis les années 1950, les glucocorticoïdes peuvent être naturels ou de synthèses. Ces hormones naturelles sont essentiellement utilisées en hormonothérapie de substitution des insuffisances surrénales ; alors que leurs versions synthétiques ont une activité majorée afin d'améliorer leur action anti-inflammatoire et de diminuer leurs effets minéralocorticoïdes. Les glucocorticoïdes de synthèse sont définis en :

- Corticoïdes à effets courts (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone) : de pouvoir anti-inflammatoire à 4-5 (mesuré par référence à celui du cortisol naturel coté à 1) ;
- Corticoïdes à effets intermédiaires (triamcinolone, paraméthasone) : de pouvoir anti-inflammatoire à 5-10 ;
- Corticoïdes à effets prolongés (bétaméthasone, dexaméthasone, cortivazol) : de pouvoir anti-inflammatoire à 25-30 et jusqu'à 60 pour le cortivazol).

Les propriétés des glucocorticoïdes sont :

- Anti-inflammatoire ;
- Antipyrétique ;
- Antalgique ;
- Augmentation du métabolisme glucidique et protidique ;
- Anti-allergique ;
- Inhibition du système immunitaire.

Le mécanisme d'action s'explique par leur fixation aux récepteurs des glucocorticoïdes du cytoplasme des cellules. Le complexe ainsi formé pénètre dans le noyau cellulaire où il se fixe à de nombreux éléments de réponse aux glucocorticoïdes dans la région du promoteur des gènes-cibles. Le récepteur, ainsi fixé à la molécule d'ADN interagit avec les facteurs de transcription basiques, provoquant une augmentation de l'expression génique de gènes-cibles spécifiques.

Ce processus est appelé « transactivation » et conditionne la plupart des effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des glucocorticoïdes.

Le mécanisme opposé est appelé « transrépression ». Le récepteur hormonal activé interagit avec des facteurs de transcription spécifiques et prévient la transcription des gènes-cibles. Les glucocorticoïdes sont capables d'empêcher la transcription de tous les gènes immuns, incluant celui codant IL-2 (la protéine interleukine 2 est la pierre angulaire de la réponse immunitaire naturelle du corps à une infection microbienne par la voie des lymphocytes).

Les glucocorticoïdes ordinaires ne font pas de distinction entre la transactivation et la transrépression, et influencent à la fois les gènes immuns « voulus » et ceux « non voulus » régulant les fonctions métaboliques et cardiovasculaires. Actuellement, les efforts de recherche visent à découvrir des glucocorticoïdes agissant sélectivement qui seraient capables de ne réprimer que le système immunitaire.

Cette voie physiologique explique les nombreux effets secondaires reconnus de l'utilisation des glucocorticoïdes :

- troubles métaboliques : rétention hydrosodée, hypokaliémie, alcalose métabolique, ostéoporose, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, retard de cicatrisation, hypertension artérielle, dyslipidémie ;
- troubles endocriniens : diabète, dérégulation de la synthèse naturelle de glucocorticoïdes à la fin du traitement, troubles du cycle menstruel, apparition (ou aggravation) d'une acné, hypertrichose, fragilisation cutanée ;
- troubles digestifs : augmentation de la sécrétion d'acide par l'estomac, ulcère gastroduodénal (et ses complications), pancréatite aiguë ;
- troubles psychiques : euphorie, excitation, confusion, dépression ;

- aggravation d'états infectieux : en particulier lors d'infections par le VZV ^(80,81), réveil de tuberculose, réveil de toxoplasmose, risque augmenté de gangrène de Fournier, mauvaise lutte contre les états viraux en général (herpès, hépatite, etc.).

Des précautions d'emploi sont donc systématiques dans les traitements à longs termes ou à doses élevées : supplémentation calcique, vitaminique, potassique, prévention des ulcères, des troubles psychiatriques, surveillance glycémique, de la tension artérielle ; enfin un arrêt progressif est indispensable.

Certaines contre-indications au traitement par glucocorticoïdes doivent être respectés : grossesse, allaitement, maladie virale évolutive, ulcère gastroduodéal évolutif, cirrhose sévère, états psychotiques ou certaines parasitoses.

B. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS)

Les AINS sont définis par opposition aux anti-inflammatoires stéroïdiens. Ils ont une action uniquement symptomatique en agissant sur la physiologie de l'inflammation sans agir sur son étiologie. Tous les AINS ont en commun d'agir par inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX) qui existe sous 2 isoformes : COX-1 et COX-2. Cette enzyme est responsable de la synthèse, entre autres, de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. L'ensemble des effets pharmacologiques des AINS sont donc la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et vont donc à l'inverse des actions de ces substances. Nous traiterons ici l'aspirine séparément des autres AINS même si le mécanisme d'action est commun.

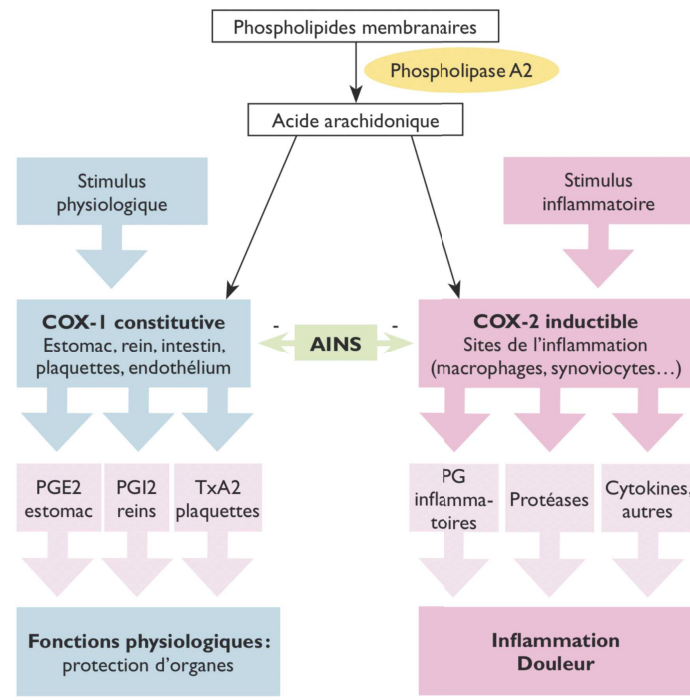


Figure 4 : Mécanismes d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, COX : cyclo-oxygénase, PG : prostaglandine, Tx : thromboxane

(Source : Brandstätter H. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudo-allergie ? Revue médicale Suisse, 2010)

1. L'aspirine :

a) Découverte historique :

Si l'histoire du produit chimique remonte à 1853, lorsque le chimiste français Charles Gerhardt synthétise l'acide acétylsalicylique, l'histoire de son principe actif est ancienne. Le papyrus d'Ebers (l'un des plus anciens traités médicaux qui nous soit parvenu, datant d'environ 1550 avant J.-C) mentionne déjà l'action des extraits de saule contre la fièvre, pratique retrouvée dans tout l'Occident. Or, le principe actif contenu dans les extraits de saule est la salicine ou acide salicylique

On attribue au pharmacien français Pierre-Joseph Leroux l'isolement de salicyline pure en 1829. C'est sous forme de salicylate de soude ou de potasse, voire en association avec du

phénol, qu'elle entre dans la pharmacopée pour être utilisée comme antidouleur et fébrifuge. L'amertume de ces produits, leur faible efficacité et leurs effets secondaires font rechercher des substances plus actives et moins toxiques. La redécouverte en 1899 de la synthèse de cet acide par Felix Hoffmann, jeune chimiste de la société Bayer, et la mise au point d'une procédure de production industrielle vont aboutir, dès 1900, à la commercialisation de l'*Aspirin* (cette paternité est contestée, il est probable que ce soit Arthur Eichenbrün qui en soit l'auteur). Après la Première Guerre mondiale, le brevet tombe dans le domaine public en France comme aux États-Unis. En France, l'Aspirine des Usines du Rhône connaît un succès d'officine remarquable.

Le terme d'« *aspirine* » a été construit pour distinguer l'acide acétylsalicylique naturel (extrait des fleurs de la *reine-des-prés* ou *spirée ulmaire*) de l'acide artificiel (acide spirique) obtenu par synthèse (donc sans *spirée* d'où le *a-* privatif initial dans aspirine). On a rapidement constaté que l'acide spirique et l'acide salicylique étaient une seule et même substance.

b) Utilisation thérapeutique :

Le mécanisme d'action de la molécule est élucidé en 1971 lorsque le médecin anglais John Vane découvre l'action inhibitrice de l'aspirine sur les prostaglandines ; lui valant en 1982 le Prix Nobel de Médecine (avec les Suédois B. Samuelsson et S. K. Bergström). Entretemps, la cible précise de l'acide acétylsalicylique, la cyclo-oxygénase, a été isolée en 1976. En 1967 paraît dans le *Lancet* ⁽⁸²⁾ une étude sur les propriétés antiagrégantes de l'acide acétylsalicylique et la première étude clinique démontrant une efficacité dans les maladies cardiovasculaires date de 1978 dans *The New England Journal of Medicine* ⁽⁸³⁾.

Les propriétés de l'aspirine sont :

- Antiagrégant plaquettaire ;
- Antipyrétique ;
- Antalgique ;
- Anti-inflammatoire.

Le mécanisme d'action de l'aspirine est le même que les autres AINS mais elle présente une inhibition préférentielle pour COX-1, voire même une inhibition sélective à « faible dose ». Les propriétés de l'aspirine sont toutes liées à l'inhibition de la sécrétion de prostaglandines. L'aspirine agit sur la COX par un mécanisme irréversible résultant de l'acétylation d'une sérine. Cela empêche la formation de la prostaglandine G2 à partir de l'acide arachidonique par blocage de l'activité dioxygénase, tandis que l'activité peroxydase reste fonctionnelle. Aucun des autres AINS n'agit selon ce mécanisme particulier et tous sont des inhibiteurs réversibles.

Les plaquettes sont la cible privilégiée de l'aspirine : étant dépourvu de noyau, elles sont incapables de régénérer la COX. L'activité de l'aspirine est maximale dans la circulation pré-systémique (portale), ce qui explique que la majorité des plaquettes circulantes puissent être inactivées par une faible dose d'aspirine. Les plaquettes ne contiennent pas de COX-2 mais uniquement de la COX-1 et l'affinité de l'aspirine étant plus forte (150 à 200 fois) pour COX-1 que pour COX-2, elle inhibe de façon sélective et durable (à faible dose) la COX-1 plaquettaire, aboutissant à une inhibition totale et irréversible de synthèse de thromboxane A2. Ce blocage irréversible s'exercera pendant toute la durée de vie plaquettaire (7 jours environ) du fait de leur impossibilité à synthétiser *de novo* la COX. La prise d'une faible dose d'aspirine est suffisante pour bloquer la production plaquettaire de thromboxane A2 à plus de 95 % mais, sa prise quotidienne reste nécessaire car la synthèse de thromboxane est présente en quantité significative dès que 10 à 15 % des plaquettes sont reconstitués.

L'aspirine abaisse une hyperthermie en réduisant la production de prostaglandines dans l'hypothalamus.

L'effet antalgique est dû à l'inhibition de la sécrétion de prostaglandines. En effet, la douleur induite par l'inflammation est véhiculée par les fibres lentes (fibres C) issues des nocicepteurs polymodaux dont les prostaglandines abaissent leur seuil d'activation. En inhibant la sécrétion de prostaglandines, les AINS jouent leur rôle antalgique.

L'effet anti-inflammatoire est lié à l'inhibition de COX (préférentiellement COX-1) et donc à l'inhibition de la sécrétion de molécules pro-inflammatoires.

Précautions d'emploi :

L'aspirine possède une AMM dès 3 mois (Aspégic 100mg, poudre pour solution buvable) dans le traitement de la douleur ou de la fièvre. Il est recommandé, lorsqu'on instaure un tel traitement chez de si jeunes patients, de surveiller la salicylémie.

Son effet antiagrégant (important et durable), induit une vigilance particulière chez les patients déjà traité par vasodilatateur (particulièrement avec le nicorandil), ou chez les patients alcooliques, à risque d'érosions muqueuses ou de saignements.

Des syndromes de Reye ⁽⁸⁴⁾, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants et adolescents avec des signes d'infections virales et recevant de l'aspirine. En conséquence, en cas de maladie virale comme la varicelle ou un épisode d'allure grippal, l'aspirine ne doit pas être administré sans avis médical.

D'autres médicaments contiennent de l'acide acétylsalicylique, il est important de ne pas les associer et de ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée (tout comme l'association avec d'autres anti-inflammatoires).

Toutefois, il est licite de maintenir la prise d'aspirine à faible dose en cas de prise concomitante d'un coxib chez un patient à risque cardiovasculaire. En effet, les AINS récents appelés « inhibiteurs sélectifs de COX-2 » (les coxibs) inhibent la COX-2 sans inhiber la COX-1 plaquettaire et ce, à toutes les concentrations thérapeutiques. L'effet collatéral des inhibiteurs sélectifs de COX-2 est donc l'absence d'inhibition de la COX-1 plaquettaire et, par conséquent, l'absence d'effet antiagrégant plaquettaire.

Enfin, l'aspirine a un effet oligosurique. L'association de l'aspirine avec d'autres médicaments hyperuricémiant est donc contre-indiquée. L'aspirine induirait alors une hyperuricémie par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.

Les principales contre-indications à l'aspirine sont :

- Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou aux autres AINS (réactions croisés) ;
- Antécédent d'asthme provoqué par l'introduction de salicylés ;
- Grossesse au-delà de 24 SA ;
- Ulcère gastroduodéal évolutif ;
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise ;
- Risque hémorragique ;
- Insuffisances hépatiques, rénales ou cardiaques sévères.

2. Les autres AINS :

Après la découverte des anti-inflammatoires glucocorticoïdes, les molécules anti-inflammatoires de structure non stéroïdienne qui suivirent furent naturellement dénommées anti-inflammatoire non stéroïdiens. Ces nouvelles substances permettaient de réduire, voire de supprimer les conséquences de la réaction inflammatoire sans même traiter l'étiologie ou le mécanisme de celle-ci. Puis la compréhension des propriétés pharmacodynamiques de ces substances ont permis d'élucider leur mécanisme d'action commun : ils sont tous inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX). Diverses classifications ont été proposés pour cette famille de molécules mais la plus intéressante apparaissait être la classification fondée sur leur modalité d'action et/ou leur sélectivité anti-COX. Cette enzyme existe sous 2 isoformes : COX-1 et COX-2.

C'est en 1991 qu'a été identifié les 2 isoformes de la cyclo-oxygénase. La COX-1 est alors dite constitutionnelle, et la COX-2 inductible.

En effet, la COX-1 s'exprime dans la plupart des tissus sous l'influence de stimuli physiologiques et permet la synthèse de différentes prostaglandines exerçant un rôle important dans de nombreux processus physiologiques ; alors que COX-2 est inductible, sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires entre autres. On retrouve cette dernière dans différents types cellulaires où son expression va conduire à la biosynthèse des prostaglandines responsables de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre.

Ainsi, de façon réductrice, l'inhibition de la COX-1 serait responsable des effets indésirables liés à l'inhibition de la production des prostaglandines tandis que l'inhibition de la COX-2 serait responsable, presque à elle seule, de l'activité anti-inflammatoire.

Cette opposition des 2 isoformes n'a en réalité plus cours. En effet, la seule inhibition de la COX-1 ne rend pas compte de tous les effets indésirables liés à l'inhibition des prostaglandines alors que la COX-2, de son côté, joue naturellement un rôle dans des processus physiologiques tels que le métabolisme hydrosodé, le métabolisme osseux, la reproduction ou la cicatrisation de la muqueuse gastrique. Ces 2 iso-enzymes ont une répartition uniforme dans les membranes cellulaires au sein de la bicouche phospholipidique.

On comprend maintenant que la notion de sélectivité pour les isoformes de la COX a conduit à proposer la classification suivante des AINS avec :

- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-1 (uniquement l'aspirine à faible dose) ;
- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (coxibs) ;
- Les inhibiteurs préférentiels de la COX-2 ;
- Les inhibiteurs non sélectifs des COXs (dont les chefs de file sont les dérivés d'arylpropioniques : ibuprofène ou kétoprofène).

Il est à noter que l'existence d'une nouvelle iso-enzyme a été suggérée pour expliquer les effets antalgiques du paracétamol, appelée COX-3. Le clonage de cette isoforme a révélé qu'il s'agissait d'un variant de la COX-1 (vCOX-1) appelé abusivement COX-3 car non issu d'un nouveau gène.

Les effets indésirables des AINS sont, pour la plupart, des réactions attendues car liées à leur mécanisme d'action et principalement à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. La gravité des effets indésirables induits par les AINS est surtout associée aux atteintes de la muqueuse digestive, qui sont responsables de la majorité des décès. D'autres organes peuvent être atteints : le rein, la peau, l'appareil respiratoire ou le foie. Les effets indésirables neuropsychiques sont plus bénins ⁽⁸⁵⁾. Enfin, des réactions d'hypersensibilité, souvent imprévisibles, sont également décrites avec les AINS et sont, avec les bêtalactamines, les médicaments les plus fréquemment impliqués dans ce type de réaction ⁽⁸⁶⁾.

Les principales contre-indications des AINS découlent donc de leur mécanisme d'action et des effets indésirables attendus : antécédent récent ou ulcère gastroduodéal évolutif, insuffisances rénale, hépatique ou cardiaque, grossesse (3^{ème} trimestre) ou allaitement, maladie hémorragique, asthme à l'aspirine et allergie croisée aux autres AINS (syndrome de Fernand-Widal).

Concernant les précautions d'emploi des AINS, elles sont résumées dans les Références Médicales Opposables concernant cette famille médicamenteuse :

- Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par un AINS lors de rémissions complètes des rhumatismes inflammatoires chroniques et en dehors des périodes douloureuses des rhumatismes dégénératifs.
- Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par un AINS au-delà d'une période d'une à deux semaines dans les lombalgies aiguës et/ou lombo-sciatalgies aiguës et dans les rhumatismes ab-articulaires en poussée, sans une réévaluation clinique.
- Il n'y a pas lieu d'associer un anti-ulcéreux (misoprostol ou oméprazole d'après l'AMM) à un AINS à doses anti-inflammatoires sauf chez les sujets à risque digestif pour lesquels cette association constitue l'une des précautions possibles.
- Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS à des doses supérieures à celles préconisées.
- Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS par voie intramusculaire au-delà des trois premiers jours de traitement, la voie orale prenant le relais. La voie parentérale ne diminue pas le risque digestif, comporte des risques spécifiques et n'est pas plus efficace dépassé ce délai.
- Il n'y a pas lieu d'associer deux AINS par voie générale, y compris l'aspirine (sauf aux doses faibles à visée anti-agrégante plaquettaire). Ceci s'applique aussi bien aux autres AINS qu'ils soient employés en tant qu'antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires.
- Il n'y a pas lieu, en raison du risque hémorragique, de prescrire un AINS chez un patient sous anti-vitamine K, sous héparine ou ticlopidine.
- Il n'y a pas lieu, particulièrement chez le sujet âgé, en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë, de prescrire un AINS à un patient recevant un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétiques ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, sans prendre les précautions nécessaires.
- Il n'y a pas lieu d'associer un traitement AINS à la corticothérapie, sauf dans certaines maladies inflammatoires systémiques évolutives (lupus érythémateux disséminé, cas résistants de polyarthrite rhumatoïde, angéites nécrosantes...).

C. CONCLUSIONS SUR LES ANTI-INFLAMMATOIRES

Ces médicaments représentent donc une vaste famille de molécules dont les principales propriétés sont antalgiques, antipyrétiques et bien sûr anti-inflammatoires. Leurs mécanismes d'action, leur pharmacodynamie et leurs effets indésirables sont complexes et toutes les voies métaboliques utilisées par ces substances ne sont pas totalement connues. Concernant les AINS, les principales complications sont liées à leur effet anti-COX et au risque hémorragique.

Ils restent malgré tout couramment utilisés et leur consommation est favorisée par la vente libre en France de certaines spécialités.

Cependant une étude analysant les tendances de la consommation d'antalgiques en France sur 10 ans (2006-2015) a montré une augmentation de 29% des antalgiques non-opiacés, essentiellement représentée par le paracétamol alors que l'ibuprofène, l'aspirine ou les autres AINS sont restés assez stables ⁽⁸⁷⁾ (Figures 5 et 6).

Alors que les glucocorticoïdes jouent un rôle dans l'aggravation de certaines pathologies infectieuses ^(80,81), celui des AINS reste controversé.

Dans une perspective thérapeutique, nous nous sommes intéressés aux publications récentes et ciblées sur l'impact de l'exposition aux AINS dans une pathologie infectieuse commune et fréquente : l'angine.

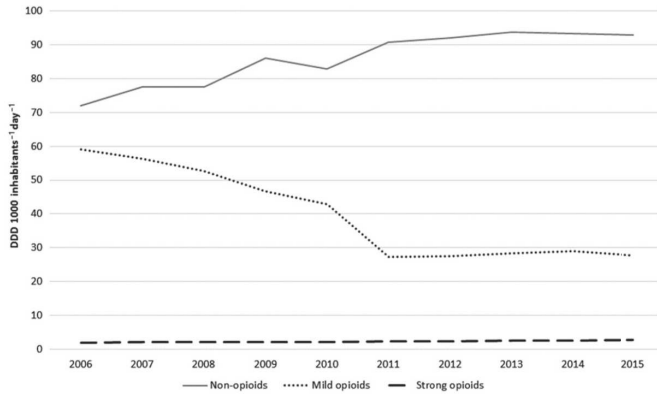


Figure 5 : Consommation des 3 groupes d'antalgiques en France, 2006-2015

DDD = Defined Daily Dose ou Dose Définie Journalière

(source: Hider-Mlynarz, Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe, British Journal of Clinical pharmacology, 2018)

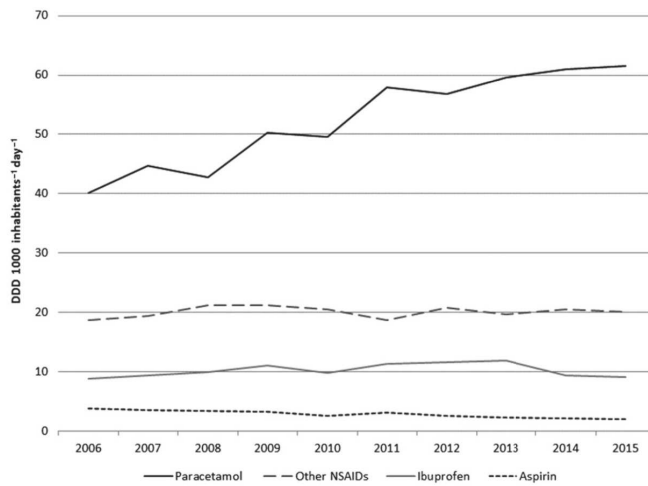


Figure 6 : Consommation des antalgiques non-opioides en France, 2006-2015

NSAID = non steroidal anti-inflammatory drug ou anti-inflammatoire non stéroïdien

(source: Hider-Mlynarz, Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe, British Journal of Clinical pharmacology, 2018)

IV. REVUE DE LA LITTÉRATURE : LA PRISE D'AINS AU COURS D'UNE PHARYNGITE INFLUENCE-T-ELLE LE RISQUE DE SURVENUE D'UN PHLEGMON PERIAMYGDALIEN ?

A. INTRODUCTION :

Comme nous l'avons développé, les complications infectieuses des pharyngites sont des phénomènes rares mais potentiellement graves (phlegmon, cellulite profonde, myocardite, syndrome de choc toxique ...) survenant au décours d'une pathologie fréquente mais bénigne.

Dans certaines situations cliniques, des traitements peuvent avoir une influence péjorative sur l'évolution de la maladie mais si la survenue de complications est sous l'influence de certains traitements, la notion d'imputabilité doit être certaine.

L'expérience clinique de nombreux praticiens suspecte le rôle délétère des AINS dans la survenue de complications au cours des pathologies infectieuses de la sphère ORL.

En effet, la prise d'AINS a été évoquée comme facteur de risque dans certaines publications ou comme facteur prédisposant à des infections graves, par les mécanismes biologiques des anti-inflammatoires ^(8,9,51,88-90).

En 2008, la Société Française d'ORL concluait : « la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris ceux commercialisés comme antalgiques antipyrétiques) pourrait être à risque de complications cervicales infectieuses des pharyngites (niveau de preuve : inexistant) » ⁽⁴⁸⁾. En 2013, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament rappelait que : « des cas d'aggravation d'infections [...] ORL, chez des patients traités par AINS ont été rapportés » ⁽⁹¹⁾. En 2016 pourtant, la Haute Autorité de Santé recommandait de traiter un enfant hyperthermique avec du paracétamol ou un AINS, sauf en cas de varicelle ⁽⁷⁹⁾. Elle recommandait aussi de traiter la douleur pédiatrique dans les infections ORL par paracétamol ou ibuprofène (seul ou en association) en prescription courte de 48 à 72 heures. Or, les pharyngites sont des pathologies douloureuses.

Alors que le traitement étiologique par antibiotique ne prévient pas la survenue de toute complication infectieuse, le traitement symptomatique doit pouvoir s'appuyer sur un soulagement de la douleur.

Dans ce contexte, quelle place reste-t-il aux anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement des angines ?

Les objectifs de cette revue sont de déterminer si l'exposition aux anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours d'une angine favorise la survenue d'un phlegmon périamygdalien (existe-t-il un lien de causalité ?) et quelles seraient alors les conditions épidémiologiques de la survenue d'une telle pathologie.

Nous allons tout d'abord aborder la notion de sécurité thérapeutique, puis rappeler la pratique de l'automédication en France avant de développer la méthodologie de notre revue.

1. Notion de sécurité thérapeutique :

C'est l'objectif principal en pharmacovigilance. Elle permet d'améliorer la sécurité sanitaire des patients et de réduire le coût des traitements. La sécurité thérapeutique englobe les notions d'efficacité et de tolérance au traitement (ou d'innocuité). Concernant les AINS l'efficacité sera jugée par le niveau de diminution de la douleur et/ou de la fièvre et la tolérance sera jugée à l'aune de la survenue d'effets indésirables. Ces critères seront comparés aux mêmes obtenus avec un placebo.

En France, pour qu'un laboratoire puisse commercialiser un médicament, les autorités de santé doivent lui délivrer une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Le dossier d'AMM est garant de trois grands principes : qualité, efficacité et sécurité. Mais un retrait d'AMM peut survenir en cas de découverte d'effets indésirables à long terme. Un médicament commercialisé peut, ou doit, donc être considéré comme sûr.

Toutefois les informations collectées durant les essais cliniques précédant l'AMM d'un médicament sont insuffisantes pour prédire tous les effets indésirables possibles (cobayes animaux en phase préclinique, nombre limité de patients en phases cliniques) et certaines molécules couramment utilisées pendant des années ont été retirées de la pharmacopée française (dextropropoxyphène en 2009 ou codéine chez les enfants de moins de 12 ans en 2013).

Pour rappel, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit un effet indésirable comme une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ⁽⁹²⁾.

Les AINS sont aujourd'hui suspecté d'être un facteur de risque dans le développement de complications infectieuses, or, leur utilisation est assez courante.

2. Auto-médication et AINS :

L'OMS définissait en 2000 l'auto-médication comme le comportement qui consiste pour les individus, à soigner leurs maladies grâce à des médicaments autorisés, accessibles sans ordonnance, sûrs et efficaces dans les conditions d'utilisation indiquées.

En France, seul l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique sont des AINS en accès direct en pharmacie de ville ⁽⁹³⁾.

Selon l'AFIPA (association représentant les industriels qui produisent et commercialisent des produits de santé disponibles en pharmacie sans ordonnance), la part de l'automédication en France en 2018 est en recul ⁽⁹⁴⁾ de - 4,6 % par rapport à 2017 (en valeur euros). C'est la deuxième année de recul consécutive.

Toutefois, la spécialité Nurofenflash [®], contenant de l'ibuprofène, obtient la 4^{ème} place des ventes (en valeur euros) hors prescriptions, en France en 2018 (derrière le Doliprane[®]/paracétamol, l'Onctose[®]/hydrocortisone et le Decontractyl[®]/méphémésine) ⁽⁹⁴⁾.

D'après un rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), en France en 2013, l'ibuprofène occupait la 2^{ème} place des ventes en ville, en quantité (nombre de boîtes vendues) ; derrière le paracétamol et devant la codéine en association ⁽⁹⁵⁾. La vente d'ibuprofène générique représentait 20 millions de boîtes cette année-là.

Concernant les patients et leur pratique ?

Il n'existe pas d'étude de grande ampleur sur la pratique sociale de l'automédication dans la population française.

Toutefois, en 2008, le Docteur en économie Denis Raynaud a mis en évidence que le recours à l'automédication était plus élevé aux âges actifs (pour les hommes particulièrement), avec un maximum entre 40 et 50 ans ⁽⁹⁶⁾.

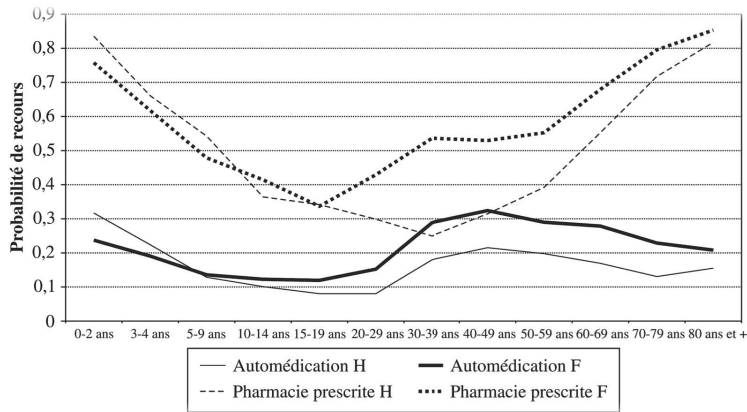


Figure 7 : Recours à la pharmacie prescrite et non prescrite selon l'âge

(Source : Denis Raynaud : Les déterminants du recours à l'automédication. Revue française des affaires sociales, 2008)

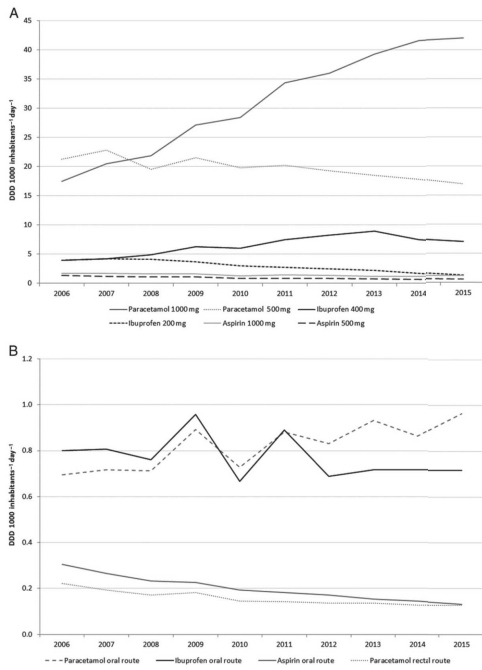


Figure 8 : Consommation d'antalgiques non-opioïdes en automédication ou avec prescription médicale obligatoire, selon les principes actifs et les doses, 2006-2015

(A) Doses adultes. (B) Doses pédiatriques

(source: Hider-Mlynarz, Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe, British Journal of Clinical pharmacology, 2018)

En résumé, ce sont surtout des hommes, d'âge moyen, qui pratiquent l'automédication ; et l'ibuprofène est largement représenté dans les ventes de médicaments. Ces facteurs ont été pris en compte dans l'analyse des résultats de la revue de la littérature.

B. MATERIEL & METHODE

Une analyse de la littérature a été faite après avoir interrogé les banques de données numériques PUBMED et COCHRANE Library. Les équations de recherche utilisées étaient les suivantes :

- Equation 1 : « *(pharyngit*) AND (non steroidal anti inflammatory)* »,
- Equation 2 : « *(peritonsillar) AND (non steroidal anti inflammatory)* »,
- Equation 3 : « *(pharyngit*) AND (anti-inflammato*)* »,
- Equation 4 : « *(PTA) AND (anti-inflammato*)* »,
- Equation 5 : « *(NSAID exposure) AND (complication)* »

➔ Concernant la recherche sur PUBMED : trois filtres d'affichage étaient activés :

- « Du 01/01/200 au 31/07/2018 »
- « Espèces humaines »
- « Langues anglaise ou française »

➔ Concernant la recherche sur COCHRANE : un filtre d'affichage était activé : « date de publication entre janvier 2000 et juillet 2018 ».

➔ Pour être incluse, une référence devait assouvir les critères suivants :

- La publication devait être publiée entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 juillet 2018,
- La publication devait être faite en anglais ou en français,
- L'étude devait porter sur l'homme *in vivo*,
- Le sujet devait contenir le thème de l'exposition aux AINS avant, durant ou au décours d'une pharyngite, d'une angine ou d'un phlegmon périamygdalien,
- La méthodologie de l'étude devait être clairement exposée et en adéquation avec la question de recherche.

La recherche informatique était terminée au 31 août 2019. L'analyse critique de cette littérature était basée sur le guide d'analyse de la littérature publié par l'ANAES en 2000 ⁽⁹⁷⁾.

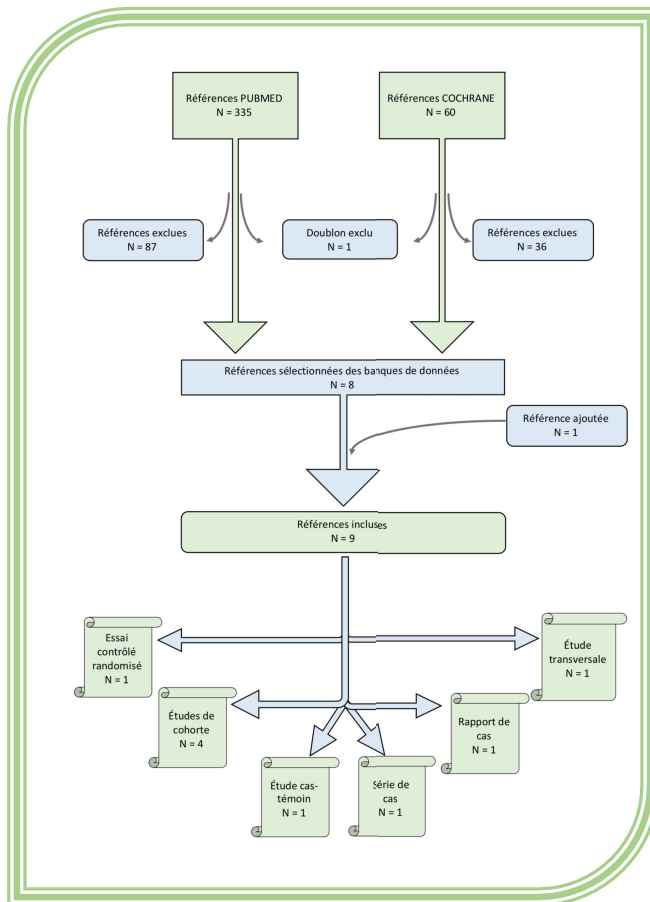


Figure 9 : Diagramme de flux de sélection des publications

C. **RESULTATS**

Les banques de données PUBMED et COCHRANE ont apporté respectivement 335 et 60 résultats (n=395). Après filtrage par les critères d'inclusion et élimination des doublons, lecture puis relecture des titres et résumés, recherche et obtention des textes intégraux, 8 publications furent incluses. Les références bibliographiques de chaque publication incluse ont été analysées, permettant l'inclusion d'une publication supplémentaire.

Au total, 9 publications ont été incluses dans cette revue de la littérature, comprenant 7854 participants (6788 enfants de 1 mois à 14 ans et 1066 adultes de 15 à 86 ans). Cela représentait 1 essai contrôlé randomisé, 4 études de cohorte, 1 étude cas-témoin, 1 série de cas, 1 rapport de cas et 1 étude transversale.

Nous présentons ci-dessous les 9 publications par ordre chronologique de publication, en traitant à part et en dernier l'étude transversale ⁽⁹⁸⁾ dont les résultats ne répondent pas aux questions de recherche, son intérêt réside dans la mesure de l'ampleur d'un phénomène (ici l'exposition aux anti-inflammatoires).

1. Résumés des publications :

Pinaud et al. (99) : Prior use of anti-inflammatory and antibiotic drugs in patients hospitalized for peritonsillar abscess. *Med Mal Infect.* 2009 Dec;39(12):886-90

Cette étude observationnelle épidémiologique a été publiée en 2009 par Pinaud et al., en langues française et anglaise.

Les objectifs principaux étaient de décrire les caractéristiques épidémiologiques de patients atteints de PPA et d'analyser l'exposition de ces patients aux anti-inflammatoires et/ou aux antibiotiques.

La méthode utilisée était une étude de cohorte, rétrospective et monocentrique sur des patients adultes hospitalisés au CHU de Nantes dans le service d'ORL en 2006 pour PPA. Le critère d'inclusion était le diagnostic de PPA à l'admission hospitalière entre le 01/01/2006 et le 31/12/2006. Les patients exclus étaient ceux de moins de 15 ans et les patients hospitalisés pour angine ou autres pathologies infectieuses de la sphère ORL. Les données recueillies comprenaient des variables démographiques et cliniques ainsi que celles relatives à l'exposition médicamenteuse et à la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Les résultats des 34 patients inclus peuvent être présentés suivant 3 catégories : clinique, microbiologique et exposition médicamenteuse. Concernant la clinique, l'âge médian était de 30 ans et il y avait majoritairement des hommes (59%) et peu de fumeurs (5%). Le délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de PPA était de 4,5 jours. Encore une fois, peu de TDR avaient été réalisés (7/34, 21%) dont un seul était positif. Malgré un TDR négatif, 3 patients (50%) ont quand même reçu un antibiotique. Concernant la microbiologie : tous les patients avaient bénéficié d'une ponction de la collection périamygdalien et seuls 15 prélèvements présentaient une culture positive (44%) dont 8 (53%) étaient monomicrobiens. Vingt et une souches bactériennes avaient été identifiées (13 aérobies et 8 anaérobies). Les bactéries aérobies étaient majoritaires (59% des bactéries identifiées) : principalement le genre *Streptococcus* ; alors que les anaérobies étaient essentiellement représentés par *Fusobacterium*. Concernant l'exposition médicamenteuse : 20 patients (59%) avaient été exposés à un AINS, principalement à l'ibuprofène. Seuls 3 patients avaient été exposés à un anti-inflammatoire stéroïdien avant le diagnostic de PPA (prednisolone). Vingt et un patients (62%) avaient été

exposés à un antibiotique et 12 (35%) avaient été exposés aux anti-inflammatoires et aux antibiotiques. Enfin, d'autres traitements avaient été recensés : paracétamol (47%) et collutoire (21%). Tous les patients avaient eu une évolution clinique favorable malgré 2 patients ayant présentés une allergie médicamenteuse (aux antibiotiques).

Les auteurs concluaient à une augmentation de l'incidence des PPA, confirmée par les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information national (PMSI). Une grande majorité des patients avaient reçu un traitement par AINS et/ou antibiotique avant leur admission. Selon les auteurs, cette association médicamenteuse ne semblait pas protéger de la survenue d'un PPA.

Dans cette publication, l'analyse statistique est sommaire mais conforme (analyse informatique et expression standard). Toutefois, les auteurs ne soulèvent aucun biais dans leur étude et ne discutent pas des limites de leurs résultats. Dans la partie « Discussion », ils mettent en avant le risque infectieux supposément lié aux AINS mais ce n'est ni dans les objectifs de l'étude ni la bonne méthodologie pour le mettre en évidence (étude expérimentale prospective préférable). Enfin, certaines valeurs reportées dans le résumé de l'étude sont erronées par rapport aux tableaux chiffrés présentés dans le document.

Ce que l'on peut retenir de cette publication :

- Étude de cohorte rétrospective, niveau de preuve 4.
- Malgré un petit nombre de patients inclus, la majorité avait reçu un traitement par AINS avant le diagnostic de PPA (59%).
- Principaux germes dans les phlegmons : anaérobies.
- Aucun lien de causalité entre la prise d'AINS et la survenue de PPA ne peut être établi.

Leroy et al. ⁽¹⁰⁰⁾ : Hospitalization for Severe Bacterial Infections in Children after Exposure to NSAIDs. A Prospective Adverse Drug Reaction Reporting Study. *Clin Drug Investig* 2010;30(3):179-185

Cette étude descriptive a été publiée en 2010 par Leroy et al., en langue anglaise.

L'objectif principal était d'analyser les cas déclarés d'infections bactériennes sévères de la sphère ORL associées à l'exposition aux AINS chez des enfants hospitalisés.

La méthode utilisée était une étude de rapport de cas, prospective et monocentrique, ouverte et ciblée sur les effets indésirables des médicaments menée dans le service de pédiatrie de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul à Paris, de novembre 2002 à novembre 2005. Tous les enfants hospitalisés pour une infection bactérienne sévère après une exposition aux AINS durant les 15 jours précédents étaient inclus. L'étude était menée conjointement avec le service régional de pharmacovigilance. Les auteurs avaient mené une revue de littérature pour définir les potentiels effets indésirables infectieux liés à la prise d'AINS : infections de la peau et des tissus mous, adénophlegmons et abcès latéro ou rétro-pharyngés, pneumopathies nécrosantes et pleurésies purulentes - *Pour rappel, les phlegmons périamygdaliens se situent dans l'espace pré-stylien au sein de la zone latéro-pharyngée* - La collecte des données était réalisée grâce à un formulaire standardisé des rapports d'effets indésirables et, le cas échéant, par une analyse rétrospective des dossiers médicaux. Les données recueillies comprenaient des variables démographiques et cliniques ainsi que celles relatives à l'exposition médicamenteuse et à la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Les parents ou les soignants des enfants inclus étaient systématiquement interrogés sur l'exposition médicamenteuse de ces derniers. Les auteurs évaluaient la probabilité que l'évènement soit lié à l'exposition (c'est-à-dire que la survenue de l'infection bactérienne grave soit liée à la prise d'un AINS) selon la méthode Naranjo ; qui se base sur la pondération de 10 critères ⁽¹⁰¹⁾. Enfin, les auteurs calculaient la fréquence de ces infections bactériennes sévères comme potentiel effet indésirable des AINS en divisant le nombre d'admissions pour infections bactériennes sévères après exposition aux AINS par rapport au nombre total des admissions en service de pédiatrie.

Les résultats rapportaient l'inclusion de 32 enfants sur 5182 admissions en service de pédiatrie durant cette période. Nous les présentons à nouveau suivant 3 catégories : clinique, microbiologique et exposition médicamenteuse ; nous rapporterons enfin les résultats d'imputabilité et la fréquence des cas constatés dans cette étude selon les auteurs. Concernant

la clinique : l'âge médian était de 4 ans et il y a avait majoritairement des garçons (63%). Les infections de la peau et des tissus mous représentaient 50% des cas (16/32), les pneumopathies et pleurésies 25% (8/32), les abcès pharyngés 16% (5/32) et les adénophlegmons 9% (3/32). Concernant la microbiologie : les principales bactéries identifiées étaient *Staphylococcus aureus* (n=6, 19%) et SGA (n=6, 19%). Toutes étaient isolées dans les infections de la peau et des tissus mous ou des abcès pharyngés. Chez presque la moitié des patients, les examens bactériologiques ne retrouvaient aucune bactérie (n=14, 44%). Concernant l'exposition médicamenteuse : le principal AINS déclaré avoir été pris était l'ibuprofène *per os* (n=30, 94%). La durée moyenne entre le début du traitement par AINS et l'apparition des premiers symptômes d'infection bactérienne sévère était de 3,9 jours et la durée moyenne de traitement par AINS avant l'hospitalisation était de 5 jours. Les auteurs rapportaient des résultats d'imputabilité d'effet indésirable liée à un médicament (infection bactérienne sévère liée aux AINS). Ils se basaient sur le score calculé de Naranjo (allant de 0 à 13), qui permet d'attribuer 4 adjectifs à ce lien d'imputabilité : « douteux, possible, probable ou certain ». Dans cette étude, l'imputabilité des AINS comme cause des infections bactériennes sévères était « possible » dans 100% des cas, avec un score moyen de 2,5 (écart type 0,6 ; score médian = 3 ; intervalles 1-3). Enfin, la fréquence des hospitalisations pour infection bactérienne sévère comme effet indésirable « possible » des AINS par rapport au nombre total d'hospitalisations durant la période d'étude était de 0,6% (32/5182).

En conclusion et selon les auteurs, la méthodologie était conforme aux recommandations européennes de pharmacovigilance médicale en pédiatrie, la fréquence d'admissions pour infection bactérienne sévère comme effet indésirable lié à la prise d'AINS sur la période de l'étude était « d'approximativement 1 cas par mois ». Ils exposaient aussi certains biais pouvant affectés la validité interne de leur étude : sous-estimation de la prévalence des effets indésirables, estimation imprécise de l'exposition médicamenteuse car la méthode n'était pas standardisée, usage du score d'imputabilité de Naranjo qui est plus adaptée à la mesure d'effets indésirables médicamenteux de type hypersensibilité immédiate (en ajoutant qu'à leur connaissance aucune autre méthode n'existait). Enfin ils notaient un biais de sélection par leur recrutement au sein d'un hôpital spécialisé en pédiatrie. Ils insistaient sur le fait qu'ils n'ont pas produit une preuve de causalité entre la prise d'AINS et la survenue d'infection bactérienne sévère mais que leur étude suggérerait une possible aggravation des infections bactériennes liée à la prise d'AINS.

Dans cette publication, la méthodologie est correcte avec des objectifs clairement définis. Les résultats n'ont pas subi d'analyses statistiques approfondies mais les auteurs prennent en considération les biais et facteurs de confusion. En particulier le biais protopathique lorsque la maladie est antérieure à l'exposition au traitement : cette exposition devient alors une conséquence de la maladie et non la cause. Les auteurs en sont conscients et le rappelle dès l'introduction. Devant cette impasse méthodologique, il développe une méthode basée sur l'imputabilité entre l'évènement et l'exposition médicamenteuse. Les auteurs ont choisi la méthode Naranjo et soutenaient (en 2010) ne pas avoir connaissance de l'existence d'autres méthodes. Or, il en existait déjà plusieurs à l'époque. Entre autres celle de l'OMS, publiée en 1987 ⁽¹⁰²⁾. Cependant, la méthode Naranjo reste couramment utilisée en France et possède une validité reconnue ^(103,104).

Ce que l'on peut retenir de cette publication :

- Rapport de cas, niveau de preuve 4.
- L'ibuprofène était le principal AINS reçu par les enfants.
- Principaux germes : *Staphylococcus aureus* et SGA.
- Faible présomption d'imputabilité des AINS dans la survenue des infections bactériennes sévères, classée comme « possible » selon le score de Naranjo.
- Pas de lien de causalité entre exposition aux AINS et infection bactérienne sévère mais, selon les auteurs, une possible aggravation liée aux AINS.

Ruperto et al. ⁽¹⁰⁵⁾ : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paracetamol and ketoprofen lysine salt for pain control in children with pharyngotonsillitis cared by family pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2011 Sep 29 ; 37:48

Cet étude expérimentale thérapeutique a été publiée en 2011 par Ruperto & al., en langue anglaise.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité antalgique et la tolérance au traitement par paracétamol comparé au traitement par kétoprofène ou par placebo chez des enfants atteints d'angine et pris en charge par un pédiatre en soins ambulatoires.

La méthode utilisée était un essai contrôlé randomisé, en double aveugle, contre placebo, portant sur des enfants de 6 à 12 ans présentant un diagnostic d'angine et des douleurs. L'intensité de la douleur était évaluée par les parents et les pédiatres par une échelle visuelle analogique (STPI : *Sore Throat Pain Intensity scale*) tandis que les enfants l'évaluaient par 2 outils : une échelle thermométrique de 200 mm à colorier (CSTP : *Children's Sore Throat Pain intensity scale*) et une échelle à 5 visages (*Children's Sore Throat Relief Scale*). L'efficacité globale des traitements était évaluée par les adultes sur une échelle à 5 niveaux (*very good, good, fair, poor or very poor*) et à 3 niveaux par les enfants (*a lot, little or none*). Le critère d'évaluation principal était la somme des différences d'intensité de la douleur évaluée par les enfants grâce au score CSTP.

Les résultats ont été les suivants : les 97 enfants inclus ont été répartis de manière égale dans les groupes paracétamol, kétoprofène ou placebo. Une heure après l'administration du traitement, le paracétamol était significativement plus efficace que le placebo selon l'évaluation des enfants (CSTP : IC95%, de -151,3 à -15,3 ; $p=0,0171$) et des parents (STPI : IC95%, de -81,5 à -22,4, ; $p=0,0008$) mais pas selon celle des pédiatres (STPI : IC95%, de +5,8 à +0,9 ; $p=0,16$). L'évaluation globale de l'efficacité a montré un avantage statistiquement significatif du paracétamol par rapport au placebo après 1 heure, que ce soit pour les enfants, les parents ou les pédiatres. Les enfants traités ouvertement avec du kétoprofène ont présenté une amélioration similaire de la douleur au fil du temps (valeurs chiffrées non rapportées). Tous les traitements étaient bien tolérés et seuls 4 effets indésirables ont été observés : 1 bronchite et 1 rash cutané dans le groupe kétoprofène, un épisode de diarrhée et une toux dans le groupe placebo, aucun de ces effets indésirables n'était relié aux traitements administrés ou au placebo.

Les auteurs concluaient qu'une dose orale unique de paracétamol ou de kétoprofène constituerait un traitement analgésique sûr et efficace pour les enfants souffrant de mal de gorge lors de soins ambulatoires pédiatriques quotidiens.

Dans cette publication, la méthodologie est rigoureuse et les auteurs commentent leurs résultats.

Cependant, certains points sont à nuancer : premièrement la population de l'étude ne correspond pas à la population habituellement traitée en France (pas d'AMM pour le kétoprofène sirop pour traiter la douleur avant 15 ans) ; deuxièmement, l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du paracétamol, n'utilisant le kétoprofène que dans le groupe contrôle, en traitement ouvert ; troisièmement les valeurs chiffrées de ce groupe contrôle traité par kétoprofène ne sont pas citées dans l'article bien que les graphiques indiquent une analgésie quasiment superposable à celle obtenue dans le groupe paracétamol.

Toutefois, la solidité des résultats repose sur la qualité de la méthodologie : objectifs clairement définis, étude comparative, prospective et randomisée, prise en compte de toutes les variables cliniques (posologie des traitements, évaluation du niveau de douleur, examen clinique initial complet et fin de l'étude prédéfini), recherche des effets indésirables et analyse statistique adaptée en intention de traiter.

Ce que l'on peut retenir de cette publication :

- Essai contrôlé randomisé, niveau de preuve 1.
- Le kétoprofène en dose unique dans le traitement antalgique de l'angine chez l'enfant est sûr et efficace.
- Pas d'extrapolation possible aux jeunes patients français car le kétoprofène ne possède pas d'AMM dans cette indication.

Demeslay et al. ⁽¹⁰⁶⁾ : Possible role of anti-inflammatory drugs in complications of pharyngitis. A retrospective analysis of 163 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014 Nov;131(5):299-303

Cette étude observationnelle épidémiologique a été publiée en 2014 par Demeslay et al., en langue anglaise.

Les objectifs principaux étaient de décrire les caractéristiques épidémiologiques des cas de PPA, d'abcès rétropharyngés et de cellulites cervicales ainsi que confronter la survenue de ces complications à la prise antérieure d'anti-inflammatoires.

La méthode utilisée était une étude de cohorte, rétrospective et monocentrique portant sur 163 patients adultes hospitalisés pour une de ces infections dans le service d'ORL du CHU de Toulouse entre 2005 et 2010. Les patients souffrant de pharyngite purulente ou d'une quelconque autre infection des voies respiratoires supérieures n'étant pas considéré comme une complication de pharyngite étaient exclus. Les auteurs recueillaient des données épidémiologiques, bactériologiques et cliniques en analysant les données du PMSI.

Encore une fois, les résultats sont ici présentés suivant 3 catégories : clinique, microbiologique et exposition médicamenteuse. Concernant la clinique : au total, 173 patients furent inclus. L'âge médian était de 32 ans pour les PPA et 50 ans pour les 2 autres pathologies (abcès rétropharyngés ou cellulites cervicales). Le sex-ratio était en faveur des hommes (64%). Parmi les 3 pathologies étudiées, les PPA représentaient la grande majorité des cas (78%, n=127/173). Le nombre de cas de PPA par an augmentait de manière significative durant la période étudiée, passant de 13 cas en 2005 à 31 en 2009 et 29 en 2010 ; alors que les 2 autres pathologies restaient plus stables. La durée moyenne de séjour était de 4 jours pour les PPA contre 8 et 17 pour les abcès rétropharyngés et les cellulites cervicales. Parmi les patients souffrant de PPA, la majorité présentait leur 1^{er} épisode (58%, n=73). La population d'étude comportait 6% de diabétiques. Concernant la microbiologie : toutes complications confondues : des bactéries étaient identifiées chez 131 patients (80%), les échantillons retrouvaient des cultures plurimicrobiennes dans 73% des cas. Parmi les cas de PPA : le *Streptococcus* était majoritaire avec 19% de SGA. Concernant l'exposition médicamenteuse : toutes complications confondues : 60% des patients (n=98) avaient été exposés aux anti-inflammatoires et 62% (n=101) avaient été exposés aux antibiotiques, en milieu pré-hospitalier. Parmi les cas de PPA : 63% (n=80) avaient été exposés aux anti-inflammatoires et 68% (n=87) aux antibiotiques dont

43% (n=37) en dehors des recommandations de l'AFSSAPS de l'époque, en milieu pré-hospitalier. Chaque année, un nombre significativement supérieur de patients étaient admis pour abcès (« abscess » (*sic*) : comprendre PPA et abcès rétropharyngés) avec exposition préalable aux anti-inflammatoires comparé aux patients admis sans exposition préalable aux anti-inflammatoires ($13,3 \pm 4,6$ vs. $7,8 \pm 4,3$; $p < 0,01$). De même, les auteurs notaient une différence statistiquement significative entre le nombre de patients admis pour PPA traités par anti-inflammatoires (seuls ou combinés aux antibiotiques) et le nombre de patients admis pour PPA traités par antibiotiques seuls ($13,3 \pm 4,6$ vs. $3,5 \pm 3,4$; $p < 0,01$). Enfin, une autre différence statistiquement significative était relevée entre le nombre de patients admis pour PPA traités préalablement par anti-inflammatoires avec antibiotiques et le nombre de patients admis pour PPA traités par anti-inflammatoires seuls ($11 \pm 4,9$ vs. $2,3 \pm 1,2$; $p < 0,01$).

Les auteurs concluaient à une augmentation marquée de l'incidence des complications des pharyngites (PPA et abcès rétropharyngés doublés en 5 ans). Ils observaient une grande proportion de patients traités par anti-inflammatoires en milieu pré-hospitalier et supposaient une influence de l'automédication. Par ailleurs, reprenant la conclusion d'une étude précédente et inclus dans notre revue ⁽⁹⁹⁾, ils notaient que l'association anti-inflammatoire + antibiotique ne semblait pas protéger de la survenue de PPA. Enfin, ils concluaient que l'usage des anti-inflammatoires était significativement associé à ces complications.

Dans cette étude, la méthodologie est peu rigoureuse avec des modalités de recueil des données non décrites. Ce recueil était-il standardisé ? De plus, ces données recueillies dans le PMSI induisent un biais de mesure, aucune donnée ne pouvant être vérifiées.

Plus loin, ils commentent le fait de ne pas trouver d'association entre la survenue des complications et certains facteurs de risque connus (immunodépression, diabète) en notant seulement que la population étudiée était de faible ampleur.

Enfin, les auteurs n'ont pas recherché les causes d'exposition aux anti-inflammatoires en milieu pré-hospitalier et ils n'existent aucune indication sur le fait que les pathologies étudiées dans cette étude soient effectivement la complication d'une pharyngite récente, induisant encore une fois un biais protopathique : qui de la maladie ou du traitement anti-inflammatoire est la cause ou la conséquence ?

Les biais ou facteurs de confusion ne sont pas discutés.

Ce que l'on peut retenir de cette publication :

- Étude de cohorte rétrospective, niveau de preuve 4.
- Augmentation de l'incidence des PPA sur la période étudiée (x2,5 en 5 ans).
- L'association anti-inflammatoire et antibiotique ne semblerait pas protéger de la survenue de PPA.
- Il existerait une exposition pré-hospitalière marquée aux anti-inflammatoires chez les patients hospitalisés pour PPA (dans cette cohorte : 63%, n=80/127).
- Pas de lien de causalité déductible entre exposition aux anti-inflammatoires et survenue de PPA.

Feasson et al. ⁽¹⁰⁷⁾ : Impact of anti-inflammatory drug consumption in peritonsillar abscesses : a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:432

Cette étude observationnelle épidémiologique a été publiée en 2016 par Feasson et al., en langue anglaise.

L'objectif principal était d'évaluer la prévalence et l'impact de la consommation des anti-inflammatoires chez les patients atteints de PPA.

La méthode utilisée était une étude de cohorte, rétrospective et monocentrique sur les patients adressés au service d'ORL du CHU de Lyon entre 2012 et 2014. Tous les patients atteints de PPA étaient inclus et les cas douteux (cliniquement ou radiologiquement) ou dont l'infection n'était pas clairement une complication de pharyngite étaient exclus après double lecture. Les données démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques et d'exposition médicamenteuse étaient recueillies de façon standardisée. Une analyse statistique était effectuée en omettant les valeurs manquantes.

Les résultats rapportaient l'inclusion de 216 patients adultes. Concernant la clinique : il s'agissait principalement d'hommes (55,1%, n=119), l'âge médian était de 32,5 ans. Les caractéristiques démographiques des patients ayant reçus ou non des anti-inflammatoires avant l'admission étaient similaires. Les principales comorbidités recensées étaient le tabagisme et une pharyngite récente (bien que ces données n'étaient pas statistiquement significatives). Aucune évolution létale n'était enregistrée. Concernant les résultats biologiques : tous les patients présentaient un syndrome inflammatoire biologique avec une valeur médiane de la protéine C réactive à 90 mg/ml (EI 44,4-156,5). Des analyses microbiologiques étaient réalisées chez 169 patients (78,2%), dont 36,1% de cultures plurimicrobiennes (chez 61 patients). Les principales bactéries retrouvées étaient *Streptococcus milleri* (32,7%) puis *Fusobacterium* spp. (25,6%) et le SGA (17,9%). En analyse comparative, les patients ayant reçu des anti-inflammatoires présentaient une valeur de base de la protéine C réactive moins élevée et une prévalence de bactéries anaérobies plus importante par rapport aux non exposés (CRP : 72,4 mg/L [EI 38,3-133] vs. 109,5 mg/L [EI 66,9-172,5]) (anaérobies : 45,6% vs. 29,2%, p = 0,034), indépendamment du spectre antibiotique reçu. Concernant les résultats radiologiques : des documents scannographiques étaient disponibles pour 65 patients, la consommation d'anti-inflammatoires était significativement associée à de plus grands abcès (6,8 cm³ [EI 3,7-12,7] vs. 2,9 [EI 0,9-7,8] cm³ ; p=0,005).

Concernant l'exposition médicamenteuse : 127 patients (58,7%) avaient reçu des anti-inflammatoires avant l'admission hospitalière dont 76 (59,8%) des AINS et 67 (52,8%) des corticostéroïdes, par déduction : 16 patients (7,4%) avaient reçu les 2. La consommation d'anti-inflammatoires n'influait ni la durée moyenne de séjour ni le type d'antibiotique donné. Les auteurs ne notaient aucune différence entre les AINS et les corticostéroïdes sur les résultats étudiés. Concernant l'exposition aux antibiotiques : 136 patients avaient reçu des antibiotiques en milieu pré-hospitalier, principalement l'association amoxicilline-acide clavulanique (n=56, 41,2%). Parmi les antibiothérapies, 60 cas (44,1%) présentaient un spectre anti-anaérobie. L'usage d'antibiotique en milieu pré-hospitalier était plus fréquent chez les patients recevant des anti-inflammatoires (70,1% vs. 52,8% ; p=0,010). En cumulant la durée pré-hospitalière et hospitalière, 214 patients (99,1%) avaient reçu des antibiotiques et les principaux étaient l'association ceftriaxone-métronidazole (n=110, 51%) puis amoxicilline-acide clavulanique (n=98, 45,4%).

Dans la partie discussion de cette publication, les auteurs reprenaient leurs principaux résultats et rappelaient l'influence métabolique des anti-inflammatoires sur l'inhibition phagocytaire, cela expliquerait l'hyperleucocytose et la plus faible valeur de protéine C réactive chez les patients exposés aux anti-inflammatoires par rapport aux non exposés : les auteurs suggéraient un « effet-dose » des anti-inflammatoires. De plus, ils notaient qu'il semblerait que les médecins généralistes soient réticents à prescrire des anti-inflammatoires sans couverture antibiotique dans un contexte septique. En comparant les principaux antibiotiques prescrits et les germes cultivés dans cette étude, les auteurs suggéraient une influence des anti-inflammatoires sur le système immunitaire, facilitant les infections à germes anaérobies.

En conclusion, la grande prévalence de consommation d'anti-inflammatoires chez les patients atteints de PPA suggérerait une influence de ces traitements dans le développement de complications sévères d'infections courantes. Enfin les auteurs proposaient l'association antibiotique ceftriaxone-métronidazole comme traitement de première intention (spectre anti-anaérobie).

Dans cette étude, la méthodologie est rigoureuse, avec les objectifs, les caractéristiques de la population étudiée, les critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que les qualités et modalités de recueil des données clairement définis ou standardisés. L'analyse statistique est claire, comparative et adaptée aux objectifs. Les auteurs confrontent les limites de leur étude au schéma rétrospectif (de faible puissance) et le biais de sélection en le pondérant par le faible taux de valeurs manquantes exclues.

Ce que l'on peut retenir de cette publication :

- Étude de cohorte rétrospective, niveau de preuve 4.
- Importante prévalence de la consommation d'anti-inflammatoires chez les patients atteints de PPA : 59%.
- Possible « effet-dose » des anti-inflammatoire sur le processus inflammatoire, promouvant ainsi les complications infectieuses.
- Possible effet des anti-inflammatoires favorisant les infections à germes anaérobies.
- Abscès plus grands quand le patient était exposé aux AINS.
- Les auteurs recommandent une antibiothérapie visant les germes anaérobies, associant ceftriaxone et métronidazole en traitement de 1^{ère} intention des PPA.
- Pas de lien de causalité recherché entre consommation d'anti-inflammatoires et survenue de PPA.

Lepelletier et al. ⁽¹⁰⁸⁾ : 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.* 2016 May ; 35(5):867-73

Cette étude observationnelle épidémiologique a été publiée en 2016 par Lepelletier & al., en langue anglaise.

Les objectifs principaux étaient de décrire les caractéristiques épidémiologiques d'une cohorte de cas de PPA ; ainsi qu'évaluer l'exposition médicamenteuse récente aux anti-inflammatoires et aux antibiotiques avant le diagnostic de PPA.

La méthode était une étude de cohorte, prospective et multicentrique, conduite dans 13 hôpitaux universitaires français entre 2009 et 2012. Le critère d'inclusion était un diagnostic de PPA à l'admission au service d'urgence et les critères d'exclusion étaient une tumeur pharyngée ou une amygdalectomie antérieure. Un médecin ORL dans chacun des CHU collectait les données cliniques pour chaque patient inclus par un questionnaire standardisé incluant des variables démographiques et les antécédents médicaux, il évaluait la probabilité d'infection au SGA par le score de MacIsaac et enregistrait l'exposition médicamenteuse des 10 derniers jours aux anti-inflammatoires, aux antibiotiques et autres traitements topiques utilisés en auto-médication ou sur prescription médicale. Les données microbiologiques étaient collectées par un protocole standardisé d'analyse du pus des paracentèses amygdaliennes.

Les résultats des 412 patients (25 enfants et 387 adultes) inclus peuvent être rapportés suivant 3 catégories : clinique, microbiologique et exposition médicamenteuse. Concernant la clinique, l'âge médian était de 29 ans, il y avait 61% de garçons, 43% de fumeurs et 17% des participants (70/412) avaient subi un TDR (pour *Streptococcus pyogenes*) avant l'admission dans l'étude dont 24% (17/70) étaient positifs. Parmi ces 17 patients positifs au SGA, 9 (53%) avaient été exposés aux anti-inflammatoires et 14 (82%) aux antibiotiques. Parmi les 53 patients négatifs au SGA, 26 (49%) avait quand même reçu un antibiotique. Parmi les patients n'ayant pas subi de TDR (342/412), 205 (60%) avaient reçu un anti-inflammatoires et 198 (58%) un antibiotique. L'évolution clinique était favorable pour 404 patients (98%) mais il y eu 8 rechutes après leur sortie de l'hôpital nécessitant une nouvelle admission. Des complications étaient survenues pendant le séjour à l'hôpital chez 25 patients (6%) : 11 cellulites cervicales, 9 abcès cervicaux, 3 diarrhées à *Clostridium difficile* induite par un antibiotique, une thrombocytopénie

et une hépatite d'origine médicamenteuse. Tous les patients avaient finalement réussi à se rétablir complètement de leur PPA. Concernant la microbiologie : 362 patients (88%) ont bénéficié d'un drainage de l'abcès, permettant 320 cultures bactériennes. Elles ont révélé des cultures majoritairement monobactériennes avec principalement *Fusobacterium* spp. (32%, n=102) et *Streptococcus pyogenes* (21%, n=67). D'autre part, les auteurs notaient que les infections au SGA étaient plus fréquentes en hiver et au printemps. Concernant l'exposition médicamenteuse, 269 patients (65%) avaient été exposés aux anti-inflammatoires avant l'admission pour PPA, majoritairement sur prescription médicale (187/269, 70%) ; 252 patients (61%) avaient été exposés aux antibiotiques, majoritairement sur prescription médicale (244/252, 97%). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens étaient les plus utilisés (45%), principalement l'ibuprofène.

Les auteurs concluaient que les médecins généralistes français prescriraient trop fréquemment des antibiotiques aux patients souffrant de pharyngite ou d'angine et ce avant le diagnostic de PPA. Ces médecins utiliseraient peu les TDR et ne s'appuieraient pas sur son résultat pour guider leur prescription antibiotique. Ainsi, une large proportion de patients souffrant de mal de gorge seraient exposés aux antibiotiques sans tenir compte de la réalisation ou du résultat du TDR. Les auteurs suggéraient d'améliorer la formation des médecins généralistes afin de diminuer l'usage des antibiotiques et d'augmenter celui des TDR. Enfin, ils rapportaient que leur étude montrait une importante utilisation des AINS, qui pourrait être associée à la survenue des PPA même si ce lien n'est actuellement pas prouvé.

Dans cette publication, la méthodologie est rigoureuse et adaptée aux objectifs.

Les auteurs soulignent certains biais ou limites de l'étude. En effet, ils rappellent ne pas pouvoir extrapoler leurs résultats aux patients en dehors des services d'urgence : le mal de gorge étant une affection courante, la plupart des patients vont simplement en pharmacie acheter de quoi soulager leur douleur. Les patients qui recherchent un avis médical sont souvent les plus atteints. Par conséquent, un plus grand nombre de patients atteints de PPA présentaient des symptômes et des signes de maux de gorge graves et se voyaient donc prescrire plus souvent un AINS, des corticoïdes et des antibiotiques. Les auteurs ne le formulent pas mais il y a donc un biais de sélection inévitable. De plus, le recueil des données sur l'exposition médicamenteuse était basé sur des entretiens avec les patients et peut induire un biais de mémorisation qui influence leurs résultats. Enfin, cette étude n'est pas explicite concernant les complications dont sont atteints certains patients et aucun lien n'est fait entre la survenue de ces complications et les expositions médicamenteuses des patients (hormis 3 cas de diarrhées à *Clostridium* liées

aux antibiotiques reçus et 1 cas d'hépatite d'origine médicamenteuse). Les auteurs expliquent clairement qu'ils n'ont pas recherché un lien de causalité (entre AINS et PPA) en analyse comparative du fait que ce ne soit pas un objectif initial.

Ce que l'on peut retenir de cette publication :

- Étude de cohorte prospective, niveau de preuve 2.
- Grande proportion de patients exposés aux anti-inflammatoires (70%) et aux antibiotiques (61%) avant le diagnostic de PPA.
- Importance de l'automédication, principalement pour les AINS (23% dans cette cohorte).
- Les patients souffrant d'un PPA sont surtout des hommes jeunes et fumeurs avec une bonne évolution clinique (facteurs favorisants déjà reconnus ⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾).
- Faible utilisation des TDR et sur-prescription d'antibiotiques.

Lepelletier et al. ⁽¹¹²⁾ : 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.* 2017 Jan;36(1):57-63

Cette étude observationnelle épidémiologique a été publiée en ligne en 2016 par Lepelletier et al., en langue anglaise.

L'objectif principal était d'évaluer l'influence de l'exposition aux anti-inflammatoires chez les patients souffrant de mal de gorge (avec ou sans antibiotique) sur le risque de développer un PPA.

La méthode utilisée était une étude cas-témoin, prospective et multicentrique, conduite dans 13 CHU français entre 2009 et 2012. Les patients « cas » étaient identifiés par un médecin ORL, au service des urgences de chaque hôpital participant, avec un diagnostic de PPA. Les critères d'exclusion étaient une pathologie tumorale pharyngée ou un antécédent d'amygdalectomie. Le médecin généraliste de chaque patient « cas » devait identifier au moins un patient « témoin » parmi sa patientèle comme étant un patient souffrant de mal de gorge, dans la même tranche d'âge et résidant dans la même zone géographique. Les données étaient collectées de façon standardisée par un questionnaire en ligne incluant des données démographiques, cliniques et d'exposition médicamenteuse. Parmi les cas, un protocole standardisé commun d'analyses microbiologiques était instauré dans chaque hôpital participant, et les cultures ciblaient un nombre défini de germes. Enfin, la taille des échantillons était calculée *a priori* en ciblant une puissance de 80%, correspondant à 120 appariements cas-témoins. Des analyses statistiques, appuyées par des tests appropriés, étaient réalisées, utilisant une p-valeur < 0,25 en analyse univariée et < 0,05 en analyse multivariée.

Les résultats sont à nouveau présentés suivant 3 catégories : cliniques, microbiologiques et exposition médicamenteuse. Concernant la clinique : les auteurs avaient inclus 120 cas et 143 témoins, adultes et enfants de 1 à 67 ans. L'âge médian était similaire dans les 2 groupes : 27 ans. Toutefois, certaines différences ressortaient : il y avait plus d'hommes, de fumeurs et de consommateurs d'alcool dans le groupe cas que dans le groupe témoin. Le score de MacIsaac était aussi plus élevé chez les cas que chez les témoins ($2,74 \pm 1,15$ vs. $1,85 \pm 1,57$; $p < 0,001$). Concernant la microbiologie : des prélèvements furent réalisés chez 102 patients « cas » (85%), apportant 81 cultures positives, dont la majorité étaient monomicrobienne (59%, $n = 48/81$). Les principales bactéries retrouvées étaient *Fusobacterium* spp. (46%) et le SGA (27%).

Concernant l'exposition médicamenteuse : une exposition aux anti-inflammatoires récente (10 jours précédant l'hospitalisation pour les cas ou 10 jours suivant la consultation pour les témoins) était retrouvée chez 67% (n=80) des cas contre 50% (n=71) des témoins ($p<0,01$). Les principaux anti-inflammatoires reçus étaient : ibuprofène, naproxène, kétoprofène et flurbiprofène concernant les AINS et prednisone, prednisolone et méthylprednisolone pour les corticostéroïdes, mais le principal traitement reçu dans cette étude était l'ibuprofène. Une exposition aux antibiotiques était plus fréquente chez les cas que chez les témoins (62%, n=74 vs. 48%, n=69 ; $p=0,03$). A l'inverse, les patients du groupe témoin étaient plus souvent exposés aux traitements topiques locaux (48%, n=69 vs. 25%, n=30 ; $p<0,01$) avec une réduction significative du risque de développer un PPA (RR=0,4 ; IC95=0,2-0,6 ; $p<0,01$). En analyse multivariée et après ajustement à l'âge, 3 facteurs apparaissaient comme significativement associés au développement de PPA : le genre masculin (RR=2 ; IC95=1,15-3,47 ; $p=0,014$), le tabagisme (RR=2 ; IC95=1,04-3,84 ; $p=0,037$) et l'exposition aux anti-inflammatoires en auto-médication (RR=3,5 ; IC95=1,29-9,43 ; $p=0,014$) ; alors que l'exposition aux topiques locaux apparaissait comme un facteur de protection (RR=0,3 ; IC95=0,15-0,50 ; $p<0,001$).

Dans la partie discussion, les auteurs reprenaient leurs principaux résultats puis commentaient les limites de leur étude. Ils reconnaissaient l'influence d'un biais de sélection : les patients accueillis en service d'urgence étant plus demandeurs de soins que les patients ne venant pas aux urgences et étaient donc probablement plus atteints. Ils insistaient sur le fait que leurs résultats n'étaient pas extrapolables en dehors des patients accueillis en service d'urgence. Ils expliquaient aussi n'avoir pas pu détecter une association significative entre PPA et exposition aux anti-inflammatoires sur prescription médicale par le faible nombre de patients témoins (n=143). Enfin, ils supposaient que le rôle protecteur des traitements locaux pourrait être expliqué par un effet dynamique des déglutitions répétées provoquant une diminution de la quantité de bactéries présentes dans la cavité buccale.

En conclusion, l'exposition aux anti-inflammatoires chez de jeunes hommes fumeurs souffrant de mal de gorge pourrait augmenter le risque de survenue d'un PPA causé par des germes anaérobies ou des streptocoques.

Dans cette étude, la méthodologie est rigoureuse et la recherche de causalité est bien menée. En effet, elle est comparative entre des populations bien décrites, de cas et de témoins. Dans les résultats, les groupes sont comparés en analyses univariées et multivariées, mais

l'existence d'une association n'est pas prouvée (faible population et biais protopathique). Toutefois, il est à noter que certains résultats ne figurent pas dans la publication, diminuant la force des résultats (par exemple : le risque relatif lié aux anti-inflammatoires sur prescription médicale ou des traitements locaux en auto-médication).

Ce que l'on peut retenir de cette publication :

- Étude cas-témoin prospective, niveau de preuve 3.
- Le risque relatif de développer un PPA était significativement augmenté chez les hommes (RR=2,0 ; p=0,014) fumeurs (RR=2,0 ; p=0,037) souffrant de mal de gorge et exposés aux anti-inflammatoires en auto-médication (RR=3,5 ; p=0,014).
- Principaux germes : *Fusobacterium* spp. et *Streptococcus pyogenes*.
- Principal anti-inflammatoire reçu : ibuprofène.
- Mise en garde contre la facilité d'accès aux AINS en auto-médication (vente libre en pharmacie).
- Effet protecteur des traitements locaux retrouvé dans cette étude (RR=0,3 ; IC95=0,15-0,50 ; p<0,001).
- Pas de lien de causalité entre exposition aux anti-inflammatoires et survenue de PPA (bien qu'il ait été recherché).

Le Turnier et al. ⁽¹¹³⁾ : Bacterial infections and NSAIDs exposure? Seek septic complications. *Eur J Intern Med.* 2017 Jun;41:e33-e34

Cette étude descriptive a été publiée en 2017 par Le Turnier et al., en langue anglaise.

L'objectif principal était de décrire les caractéristiques de patients ayant été exposés aux AINS et présentant une infection bactérienne.

La méthode utilisée était une étude rétrospective, analysant une série de cas identifiés sur les données de pharmacovigilance d'un CHU français et rapportées spontanément par les médecins. Les patients inclus (issus du fichier de pharmacovigilance, entre 2011 et 2013) présentaient une infection bactérienne et avaient été exposés aux AINS en milieu pré-hospitalier.

Les résultats sont à nouveau présentés suivant 3 catégories : clinique, microbiologique et exposition médicamenteuse. Concernant la clinique : 41 patients adultes furent inclus, l'âge médian était de 37 ans, principalement des hommes (n=25, 61%). Des infections disséminées (affectant plus d'un site anatomique) ou des suppurations étaient les plus fréquentes (respectivement n=21, 51% et n=24, 59%). Les principaux sites infectés étaient : le système respiratoire (44%), le système ostéoarticulaire (32%) et la peau et les tissus mous (27%). Les auteurs classaient les patients en 2 groupes, suivant la sévérité des infections : 11 patients présentaient des critères de sévérité (10 sepsis sévère et 1 choc septique) et 30 ne présentaient pas de critère de gravité. Aucune évolution mortelle n'était constatée. Concernant la microbiologie : les auteurs rapportaient 24 cultures positives dont 21 à *cocci* gram positif (87%), principalement *Staphylococcus aureus* (n=11/24, 45%) et *Streptococcus* spp. (n=9, 41%). Concernant l'exposition médicamenteuse : le principal AINS déclaré avoir été pris était l'ibuprofène (63%), la pratique de l'auto-médication était de 23 cas sur 38 (61%).

Dans la partie discussion, les auteurs commentaient la faiblesse de leur étude par le manque de groupe témoin et le faible nombre de patients inclus.

En conclusion, ils suggéraient aux médecins de considérer les AINS comme un risque potentiel de complications infectieuses et de conduire un raisonnement diagnostique incluant l'imagerie médicale pour les détecter.

Dans cette étude, la méthodologie est assez sommaire. S'agissant d'une série de cas en analyse rétrospective, la puissance est faible. Sans groupe témoin, aucun lien de causalité ne peut être établi et les observations cliniques ne représentent ni une population cible ni l'ampleur

d'un phénomène. Enfin, les auteurs ne donnent d'explications ni sur les modalités de recueil des données (standardisée ?) ni sur les critères d'exclusion, et certaines données sont manquantes ou non présentées, laissant envisager des biais de sélection ou d'interprétation.

Ce que l'on peut retenir de cette publication :

- Série de cas en étude rétrospective, niveau de preuve 4.
- Importante exposition aux AINS en auto-médication (61%).
- Principaux germes : *Staphylococcus aureus* (n=11) et *Streptococcus* spp. (n=9).
- Pas de lien de causalité recherché entre exposition aux AINS et survenue de PPA.

2. Étude transversale : modèle méthodologique de mesure de l'ampleur d'un phénomène :

Bertille et al. ⁽⁹⁸⁾ : National cross-sectional study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs use highlights differences between parents and professionals and prompts safety concerns. Acta Paediatr. 2016 Nov;105(11):e543-e548

Cette étude descriptive a été publiée en 2016 par Bertille et *al.*, en langue anglaise.

L'objectif principal était de comparer les déterminants de l'usage des AINS par les parents ou les professionnels de santé au cours d'un épisode fébrile chez les enfants, particulièrement dans certaines situations cliniques à risques de complications.

La méthode utilisée était une étude transversale nationale, interrogeant par un questionnaire spécifique les parents d'enfants fébriles et des professionnels de santé (médecins généralistes, pédiatres et pharmaciens) sur l'usage des AINS. Cette étude incluait 6596 enfants de 1 mois à 12 ans, 757 médecins généralistes, 373 pédiatres et 404 pharmaciens, de novembre 2007 à juin 2008. Seuls les pédiatres ont été échantillonnés de manière aléatoire sur le territoire national français. Le taux de participation des professionnels de santé était de 18% chez les médecins généralistes, 16% chez les pédiatres et 8% chez les pharmaciens. Des analyses univariées et multivariées étaient réalisées. Un groupe de travail composé de 4 co-auteurs avait stratifié le risque de complications pour chaque situation clinique en se basant sur leur expérience professionnelle et les données de la littérature, ils avaient déduit de manière consensuelle 3 situations cliniques à risques : la varicelle étant considérée à haut risque de complications liées aux AINS, la gastroentérite à risque intermédiaire et la pharyngite à risque faible.

Les résultats étaient présentés suivant 3 catégories concernant l'usage des AINS : le comportement des parents, la pratique des professionnels de santé et la comparaison du comportement des parents et des professionnels de santé. Concernant le comportement des parents : ils administraient un AINS à 32% des enfants (n=2078), principalement de l'ibuprofène (n=1913, 29%), en 1^{ère} intention dans 13% des cas (n=866) et en monothérapie dans 9% des cas (n=571). Concernant la pratique des professionnels de santé : un AINS était

prescrit ou recommandé pour 15% des enfants (n=962) (pédiatres 16%, médecins généralistes 15%, pharmaciens 11%) ($p < 0,001$). Il était prescrit ou recommandé en 1^{ère} intention dans 10% des cas (médecins généralistes 12%, pédiatres 8%, pharmaciens 8%) et en monothérapie dans 9% des cas (n=574). Après ajustement multivarié, la prescription d'AINS par les médecins était associée à un âge plus élevé de l'enfant, au diagnostic d'otite et à une fièvre élevée mais était réprimée par le diagnostic de maladie respiratoire, de gastroentérite, d'éruption cutanée ou de rhinopharyngite. Concernant la comparaison des comportements entre les médecins et les parents : les parents utilisaient plus souvent des AINS pour leurs enfants que les médecins (30% vs. 16% ; $OR_{MN}=2,76$; $p < 0,001$). Parmi les 1238 enfants inclus par les médecins (710 pharyngites, 472 gastroentérites et 56 varicelles), l'usage des AINS différait significativement entre les parents et les médecins. Concrètement, pour la pharyngite (faible niveau de risque) : 40% des parents vs. 22% des médecins utilisaient ou prescrivaient des AINS ($OR_{MN}=2,86$, $p < 0,001$) ; pour la gastroentérite (niveau de risque intermédiaire) : 22% des parents vs. 5% des médecins en utilisaient ou en prescrivaient ($OR_{MN}=7,75$, $p < 0,001$) et pour la varicelle (haut niveau de risque) : 16% des parents vs. 2% des médecins ($OR_{MN}=9,00$, $p=0,01$).

Dans la partie discussion, les auteurs reprenaient leurs principaux résultats et les commentaient ainsi que les biais et limitent de leur étude. En effet, ils soulignaient que les principaux déterminants de l'usage des AINS par les parents étaient : un âge élevé de l'enfant, une température élevée, la présence de douleur, l'absence d'éruption cutanée et le diagnostic de gastroentérite. De plus, ils commentaient la validité interne et externe de leur étude qui portait sur des données rapportées et non pas observées et reconnaissaient un effet Hawthorne (les résultats d'une expérience ne sont pas dus aux facteurs expérimentaux mais au fait que les sujets ont conscience de participer à une expérience dans laquelle ils sont testés) induisant un effet motivationnel parmi les populations d'étude. Ils rapportaient aussi un biais de sélection dans les professionnels de santé avec un taux médian de non-réponse de 87% et l'inclusion des médecins généralistes parmi une liste commerciale, sans indiquer quelle société commerciale la fournissait ni les critères pour apparaître dans cette liste. Enfin, le taux de non-participation des parents ainsi que le taux d'enfants d'une même fratrie étaient inconnus.

En conclusion, les auteurs soulignaient l'importance d'améliorer les messages d'éducation sanitaire, notamment dans les notices de médicaments. Les parents n'étant pas capables d'identifier exactement les situations à risque de complications par rapport aux professionnels de santé, des discussions sur le statut des médicaments en vente-libre devraient être menées.

Dans cette étude transversale, la méthodologie est rigoureuse et bien menée, malgré certains biais dont l'effet sur les résultats ne peut être mesuré. Cependant, ce type d'étude transversale est adaptée pour mesurer l'ampleur d'un phénomène, ici la prévalence de l'usage des AINS, qui est bien supérieure dans le cas où ils sont administrés par les parents (auto-médication) que sur prescription médicale. Toutefois, les populations échantillonnées ne sont pas représentatives de la population réelle (biais de sélection, effet Hawthorne et taux de non-participation élevé). Enfin, des conflits d'intérêts sont déclarés par les auteurs : financement partiel de l'étude par un laboratoire pharmaceutique et par certaines sociétés savantes ainsi que des honoraires reçus par certains auteurs (versés par ce même laboratoire).

Ce que l'on peut retenir de cette étude :

- Étude transversale, niveau de preuve 4.
- Biais méthodologiques et conflits d'intérêts.
- Les parents donnent des AINS à leur enfant fébrile dans 32% des cas (n=2078).
- Les professionnels de santé recommandent ou prescrivent des AINS aux enfants fébriles dans 15% des cas (n=962).
- Quel que soit le niveau de risque, les parents donnent plus souvent des AINS que les médecins.
- Les auteurs soulignent l'importance d'ouvrir un débat sur le statut des médicaments en vente-libre, voire de renforcer les messages éducationnels dans les notices de médicaments.
- Pas de lien de causalité recherché ni d'évaluation de sécurité thérapeutique.

D. DISCUSSION / CONCLUSION

Cette revue de littérature a retenu 9 publications (7854 participants) concernant la recherche d'un lien de causalité entre l'exposition aux AINS et la survenue de phlegmons périamygdaliens. Cette interrogation venait du constat empirique de certains praticiens confrontés à l'augmentation du nombre de patients atteints de PPA et à l'augmentation de la pratique de l'auto-médication, principalement des AINS en vente libre. Nous avons constaté également que ce domaine était dominé par la recherche médicale française avec 8 publications incluses menées par des équipes françaises (ainsi qu'une étude italienne mais ne portant pas spécifiquement sur la recherche d'un lien de causalité). Ces recherches semblaient assez récentes puisque la publication incluse la plus ancienne datait de 2009.

Concernant l'objectif principal, seules 7 publications sur 9 apportaient des éléments de réponse. Parmi celles-ci, aucune n'apportait la preuve d'un lien de causalité solide entre l'exposition aux AINS chez des personnes souffrant de mal de gorge et la survenue d'un phlegmon périamygdalien. Les résultats des études rapportaient une augmentation de l'incidence de cette pathologie et une importante exposition aux anti-inflammatoires (stéroïdiens ou non), préalablement au diagnostic, chez les patients souffrant de mal de gorge.

Ainsi, des publications incluses, les auteurs rapportaient :

- Une importante utilisation des AINS qui *pourraient être associée* à la survenue de PPA (Lepelletier⁽¹⁰⁸⁾ - niveau de preuve 2),
- Que l'exposition aux anti-inflammatoires chez de jeunes hommes fumeurs souffrant de mal de gorge pourrait augmenter le risque de survenue d'un PPA causé par des germes anaérobies ou des streptocoques, mais *sans lien de causalité significatif* et que l'exposition aux anti-inflammatoire en auto-médication apparaissait comme un facteur associé au développement d'un PPA (RR=3,5 ; IC95=1,29-9,43 ; p=0,014) (Lepelletier⁽¹¹²⁾ – niveau de preuve 3),
- Que la majorité des patients seraient exposés aux AINS avant le diagnostic de PPA mais *aucun lien de causalité ne peut être établi* (Pinaud⁽⁹⁹⁾ – niveau de preuve 4),

- Une possible aggravation d'une infection bactérienne liée aux AINS avec un *lien de causalité évalué comme possible* (Leroy ⁽¹⁰⁰⁾ – niveau de preuve 4),
- Une *exposition aux AINS significativement associée aux complications* (PPA entre autres) mais *sans lien de causalité* (Demeslay ⁽¹⁰⁶⁾ – niveau de preuve 4),
- Ou encore, une *influence suggérée des AINS* dans le développement de complications sévères d'infections courantes mais sans même avoir recherché un lien de causalité (Feasson ⁽¹⁰⁷⁾ – niveau de preuve 4).

Toutefois, nous pouvons confrontés certains résultats issus des différentes études : les données épidémiologiques des patients atteints de PPA, l'exposition médicamenteuse de ces patients et les résultats d'analyses microbiologiques.

1. Données épidémiologiques :

Parmi tous les participants atteints de phlegmons périamygdaliens ou d'infections de la sphère ORL, le genre masculin était systématiquement majoritaire, les fumeurs représentaient une partie importante (5 à 43%) et l'âge médian des adultes allait de 27 à 37 ans. Les comorbidités recensées des patients étaient marginales ou non contributives. L'appartenance à une catégorie socio-professionnelle, l'incidence de facteurs environnementaux ou professionnels n'ont pas été étudiées.

2. Données sur l'exposition médicamenteuse : anti-inflammatoires, antibiotiques et pratique de l'automédication :

Dans ce domaine, 8 publications incluses apportaient des données intéressantes ; seul l'essai contrôlé randomisé évaluant l'efficacité et la tolérance du paracétamol chez des enfants atteints d'angine ⁽¹⁰⁵⁾ ne peut être discuté dans cette section.

a) Les anti-inflammatoires :

Parmi ces 8 publications, l'étude transversale de Bertille & al. ⁽⁹⁸⁾ étudiait l'exposition aux AINS uniquement alors que les autres publications recensaient l'exposition médicamenteuse aux anti-inflammatoires et aux antibiotiques, parfois aussi à d'autres

traitements topiques. Dans chacune d'elles, la majorité des patients avaient été exposés aux anti-inflammatoires.

Concernant spécifiquement les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, la fréquence d'exposition, préalablement au diagnostic de phlegmon périamygdalien ou d'infection bactérienne de la sphère ORL allait de 59% ⁽⁹⁹⁾ à 94% ⁽¹⁰⁰⁾ des patients et lorsque les familles d'AINS étaient détaillées, la plus souvent citée était celle des dérivés d'acides arylpropioniques, représentée principalement par l'ibuprofène ^(98-100,108,112,113).

Dans l'étude de cohorte de Pinaud & al. ⁽⁹⁹⁾, niveau de preuve 4, le diagnostic de PPA était établi en moyenne dans les 4 jours suivant la prise d'AINS (étendue : 0-15), dans le rapport de cas de Leroy & al. ⁽¹⁰⁰⁾, niveau de preuve 4, la durée moyenne de traitement par AINS avant l'apparition des 1^{ers} symptômes d'infection bactérienne sévère était de 3,9 jours (écart type : 2,8 jours ; étendue : 1-10 jours), dans l'étude de cohorte de Feasson & al. ⁽¹⁰⁷⁾, niveau de preuve 4, l'exposition aux AINS chez les patients atteints de PPA était de 3 jours en moyenne (écart interquartile : 2-5), enfin, dans les 2 études de Lepelletier & al. ^(108,112) (cohorte et cas-témoin), niveaux de preuve 2 ⁽¹⁰⁸⁾ et 3 ⁽¹¹²⁾, l'exposition médicamenteuse aux anti-inflammatoires était mesurée durant les 10 jours précédents l'hospitalisation. Nous constatons alors que la durée d'exposition aux anti-inflammatoires avant l'apparition des pathologies étudiées (PPA ou infections bactériennes sévères) est seulement de quelques jours. Si ces traitements influençaient l'apparition de PPA, une exposition courte ne semblerait pas empêcher leur survenue. Cependant, aucune des études suscitées ne précisait si les modalités de prise de traitement étaient conformes aux recommandations de bonne pratique (posologies, nombre de prises par jour). Ce facteur temps, de durée d'exposition, n'a pas même été utilisé comme variable dans les analyses multivariées.

b) Les antibiotiques :

Concernant l'exposition aux antibiotiques, 6 publications apportaient des éléments de réponse ^(99,100,106-108,112). La fréquence d'exposition, préalablement au diagnostic de phlegmon périamygdalien ou d'infection bactérienne de la sphère ORL allait de 34% ⁽¹⁰⁰⁾ à 68% ⁽¹⁰⁶⁾ des patients. Lorsque les données étaient disponibles, la famille d'antibiotique la plus souvent utilisée avant l'hospitalisation ou le diagnostic de PPA était celle des bêta-lactamines. Toutefois, les résultats de l'étude de cohorte de Demeslay & al. ⁽¹⁰⁶⁾, niveau de preuve 4, indiquaient que 43% (n=37) des patients avaient reçu une antibiothérapie en dehors des recommandations de l'AFSSAPS.

Dans l'étude de cohorte de Feasson & al. ⁽¹⁰⁷⁾, niveau de preuve 4, les auteurs suggéraient une influence des anti-inflammatoires sur le système immunitaire, facilitant les infections à germes anaérobies et proposaient l'association antibiotique ceftriaxone-métronidazole en traitement de 1^{ère} intention des phlegmons périamygdaliens.

Deux études de cohorte portant sur des groupes de patients atteints de PPA ^(99,106), niveaux de preuve 4, concluaient que l'association anti-inflammatoire et antibiotique ne semblait pas empêcher leur survenue.

Dans l'étude de cohorte de Lepelletier & al. ⁽¹⁰⁸⁾, niveau de preuve 2, les auteurs concluaient que les médecins généralistes français utilisaient peu les TDR et ne s'appuyaient pas sur son résultat pour guider leur prescription antibiotique. Ainsi, une large proportion de patients souffrant de mal de gorge serait exposée aux antibiotiques sans tenir compte de la réalisation ou du résultat du TDR. Ces mêmes auteurs suggéraient d'améliorer la formation des médecins généralistes afin de diminuer l'usage des antibiotiques et d'augmenter celui des TDR.

c) La pratique de l'automédication :

L'automédication est une pratique familière pour nombre de patients atteints de pathologies courantes : en 2012, selon les données de l'ANSM, 70,5% des individus avaient acheté de 1 à 6 fois par an des médicaments en pharmacie sans prescription médicale ⁽⁹⁵⁾.

Ainsi, une pharyngite débutante peut amener le patient à ouvrir son armoire à pharmacie pour utiliser un ancien traitement qu'il juge être adéquate (antalgique, anti-inflammatoire, topique ou même antibiotique) ou plus sereinement, se rendre en officine s'enquérir d'un traitement le soulageant. Dans notre revue, 5 publications ^(98,106,108,112,113) rapportent des pratiques chiffrées de l'automédication.

Dans l'étude de cohorte de Demeslay & al. ⁽¹⁰⁶⁾, niveau de preuve 4, le nombre d'hospitalisations de patients atteints de PPA préalablement exposés aux AINS augmentait chaque année (13 cas en 2009, 29 en 2010), possiblement liée à l'augmentation de la pratique de l'automédication. Par ailleurs, concernant 2 publications ^(108,112), l'ibuprofène était le principal traitement pris en automédication, et cette molécule est en vente libre en France. Dans l'étude de cohorte de Lepelletier & al. ⁽¹⁰⁸⁾, niveau de preuve 2, les résultats rapportaient une part importante de patients ayant pris des AINS en automédication avant l'hospitalisation pour PPA : 23% en automédication contre 45% sur prescription médicale. De plus, l'étude cas-témoin de Lepelletier & al. ⁽¹¹²⁾, niveau de preuve 3, concluait que l'exposition aux anti-inflammatoires en automédication apparaissait comme un facteur associé au développement de

phlegmon périamygdalien (RR=3,5 ; p=0,014) et les auteurs s'interrogeaient sur la responsabilité réelle de cette pratique en soulignant l'intérêt que pourrait avoir une grande étude de cohorte prospective multicentrique afin de la mesurer. Encore dans cette étude ⁽¹¹²⁾, il apparaissait que même des antibiotiques étaient auto-administrés dans le groupe « cas », mais de manière assez marginale (4%, n=5/120).

Dans l'étude transversale de Bertille & al. ⁽⁹⁸⁾, niveau de preuve 4, les données concernant la pratique des parents d'enfants fébriles rapportaient tout de même qu'ils administraient un AINS à 32% des enfants (n=2078) et qu'ils utilisaient plus souvent des AINS pour leurs enfants que les médecins (30% vs. 16% ; OR_{MN}=2,76 ; p<0,001). Cette différence de pratique était d'autant plus marquée que la situation clinique était à risque de complications liées aux AINS (OR_{MN}=9 dans les cas de varicelle).

Enfin, la série de cas de Le Turnier & al. ⁽¹¹³⁾, niveau de preuve 4, rapportait 61% (n=23) de pratique d'automédication par AINS chez des patients atteints d'infection bactérienne (sphère ORL ou autres sites).

3. Données microbiologiques :

Dans notre revue, seules 7 publications ^(99,100,106-108,112,113) rapportaient des résultats d'analyses microbiologiques. Ces dernières ont analysé en laboratoire les prélèvements de paracentèse ou de drainage d'abcès ou phlegmons périamygdalien ; hormis la série de cas de Le Turnier & al. ⁽¹¹³⁾, niveau de preuve 4, qui portait sur des infections bactériennes des systèmes respiratoire, ostéoarticulaire ou de la peau ou des tissus mous.

Les cultures rapportaient le plus souvent des bactéries aérobies (principalement *Streptococci*) ^(99,100,106-108,113) alors qu'une seule publication ⁽¹¹²⁾ rapportait des cultures majoritaires d'anaérobies (*Fusobacterium* spp., 46%, n=37/81) dans des prélèvements de pus de PPA. La principale bactérie aérobie cultivée était *Streptococcus pyogenes* et la principale anaérobie était *Fusobacterium*.

D'autres valeurs biologiques étaient étudiées dans l'étude de cohorte de Feasson & al. ⁽¹⁰⁷⁾, niveau de preuve 4, telles que la valeur de base de la protéine C réactive (CRP) ou la concentration plasmatique de leucocytes. Dans cette étude, les auteurs concluaient que les patients (tous atteints de PPA) exposés aux anti-inflammatoires présentaient une valeur de base de la CRP inférieure aux non-exposés et une hyperleucocytose plus importante.

Enfin, l'étude de cohorte de Lepelletier & al. ⁽¹⁰⁸⁾, niveau de preuve 2, comportait un élément de saisonnalité avec une présence de SGA plus importante en hiver et au printemps, parallèlement à une plus grande incidence des PPA durant ces 2 saisons.

4. Hypothèses rapportées par les auteurs expliquant le rôle délétère des anti-inflammatoires au cours des infections bactériennes :

Dans cette revue, 8 études sur les 9 incluses proposent des explications sur le rôle délétère que joueraient les AINS dans le développement des infections bactériennes. Trois pistes en ressortent :

a) Un traitement par AINS engendrerait un retard diagnostic et thérapeutique :

En effet, les études de Pinaud & al. et Leroy & al. ^(99,100) (chacune de niveau de preuve 4) rapportent cet effet : les AINS pourraient masquer les premiers symptômes d'infection ou favoriser la sélection de patients présentant des atteintes initiales plus sévères ^(9,89). Par le soulagement symptomatique qu'apportent les propriétés des AINS, les patients retarderaient une consultation médicale, laissant alors le temps aux complications de se développer. Toutefois, cette hypothèse place les AINS comme « simple » facteur favorisant.

b) Les AINS ont un effet métabolique sur le système immunitaire :

De par les voies métaboliques complexes sous leur influence, les AINS pourraient directement majorer une infection bactérienne. L'étude de Leroy & al. ⁽¹⁰⁰⁾ (niveau de preuve 4) l'explique soit par leur effet inhibiteur sur la fonction phagocytaire, soit en augmentant la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 et IL-6). L'étude de Demeslay & al. ⁽¹⁰⁶⁾ (niveau de preuve 4) rappelle qu'il a été clairement démontré qu'*in vitro* les AINS inhibent la fonction des polynucléaires neutrophiles, qui constituent la première ligne de défense contre des agents pathogènes ^(90,114,115).

De même, l'étude de Feasson & al. ⁽¹⁰⁷⁾ (niveau 4), rappelle l'impact des AINS sur le processus inflammatoire résultant de l'inhibition de la phagocytose ^(116,117) mais aussi qu'ils inhibent toutes les étapes de la réponse immunitaire innée et acquise en :

- Inhibant plusieurs enzymes membranaires de cellules comme les polynucléaires neutrophiles, les macrophages ou les plaquettes, empêchant ainsi leur migration ou leur chimiotactisme ⁽¹¹⁸⁾;
- Stabilisant les membranes lysosomales, limitant ainsi leur dégranulation ⁽¹¹⁹⁾;
- Inhibant la production d'anticorps des lymphocytes B humains ⁽¹²⁰⁾;
- Supprimant la prolifération des lymphocytes T CD4 + et CD8 + ⁽¹²¹⁾.

L'étude cas-témoin de Lepelletier & al. ⁽¹¹²⁾ (niveau de preuve 3), rappelle aussi l'effet d'altération des polynucléaires neutrophiles, *in vitro*, des AINS ^(122,123).

c) L'exposition aux AINS sélectionnerait ou aggraverait une infection bactérienne existante :

L'étude de Le Turnier & al. ⁽¹¹³⁾ (niveau de preuve 4), rappelle qu'une revue récente de Bryant & al. ⁽¹²⁴⁾ a révélé que les AINS pourraient être impliqués dans les mécanismes d'initiation et d'exacerbation d'infections bactériennes, en particulier impliquant *Streptococcus pyogenes* (cf. paragraphe suivant).

Hypothèse confortée par l'étude de cohorte de Lepelletier & al. ⁽¹⁰⁸⁾ (niveau de preuve 2) qui rapporte que l'usage des anti-inflammatoires (stéroïdiens ou non) dans une infection virale pourrait mener à l'apparition de complications bactériennes comme les PPA (mais les auteurs reconnaissent que ce n'est pas encore prouvé) ^(89,125,126).

5. Dernières publications concernant le rôle délétère des AINS :

Au-delà des hypothèses rapportées par les auteurs dans notre revue, 2 publications récentes éclairent ce sujet de manière novatrice : une revue de Bryant & al ⁽¹²⁴⁾, publiée en 2015, sur le rôle néfaste des AINS dans l'apparition et le développement des infections sévères de la peau et des tissus mous à SGA, ainsi que le récent rapport français de pharmacovigilance ⁽¹²⁷⁾, publiée en mars 2019, sur les infections bactériennes graves rapportées avec l'ibuprofène et le kétoprofène.

a) Bryant & al. ⁽¹²⁴⁾ : The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis. June 2015;28(3):231-9*

Les principales conclusions du travail de Bryant & al sont que les AINS retardent la régénération musculaire, augmentent la susceptibilité à l'infection par SGA post-blessure et accélèrent considérablement la progression de la maladie à SGA dans l'infection déjà établie des tissus mous. Même une exposition à court terme aux AINS non sélectifs peut réduire l'efficacité des antibiotiques.

Ils proposent alors le modèle suivant, liant lésion musculaire, inflammation et exposition aux AINS en cas d'infection grave des tissus mous à SGA. Vingt-quatre à quarante-huit heures après une blessure aiguë (ou lésion musculaire), les myoblastes en régénération expriment au maximum la vimentine à leur surface. En l'absence d'une blessure pénétrante, le transfert de SGA vers le site lésé passe probablement par une bactériémie depuis l'oropharynx, et se fixe spécifiquement à la vimentine exprimée sur les muscles blessés en nombre suffisant pour initier l'infection. Le retard induit dans la régénération musculaire et l'immunosuppression cellulaire renforcent la liaison au SGA et facilitent la prolifération bactérienne (presque sans restriction). Une fois établis, les organismes (SGA) prolifèrent et libèrent de puissantes cytolytines, causant d'autres lésions des cellules musculaires et rendant la vimentine intracellulaire accessible pour amplifier l'interaction SGA/cellules musculaires.

Ce modèle étiopathogénique est à ce jour, à notre connaissance, le plus abouti concernant les infections des tissus mous à SGA sous les effets des AINS.

b) ANSM⁽¹²⁷⁾ : Infections bactériennes graves (de la peau et des tissus mous, pleuropulmonaires, neurologiques et orl) rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique. Rapport d'expertise. Mars 2019

Ce riche travail de synthèse a été réalisé par une analyse multisource des données disponibles jusqu'en 2018 afin de construire un signal européen.

Il est à noter que dans toutes les analyses présentées dans ce rapport, les phlegmons périamygdaliens ont été exclus. Toutefois, certains résultats sont intéressants pour notre travail.

(1) Les AINS affectent directement la sévérité des infections bactériennes par :

- L'inhibition de la fonction des phagocytes d'où une majoration de l'inflammation ;
- L'augmentation de la production de cytokines inflammatoires (TNF-alpha, IL1, IL6) ;
- L'inhibition de la FAAH (hydrolase à sérine, dégradant l'anandamide, l'un des principaux médiateurs du système endocannabinoïde), dans la mesure où les endocannabinoïdes sont évoqués dans l'aggravation des infections et notamment les sepsis.

(2) Les AINS sont impliqués dans la genèse des 3 phénomènes suivants :

- Retard diagnostique et thérapeutique par l'abolition des symptômes évocateurs de l'inflammation ;
- Favorisation de l'extension locorégionale de l'infection, particulièrement à SGA, par les effets immunomodulateurs des AINS (altération du recrutement des PNN et perturbation de leurs principales fonctions intrinsèques). De plus, les AINS pourraient contribuer à la pérennisation du processus inflammatoire locorégionale par la perturbation du switch COX-2-induit par les médiateurs lipidiques, et ils

contribueraient à l'aggravation de l'infection bactérienne en impactant le système endocannabinoïde (via l'inhibition de la FAAH, particulièrement les profens comme l'ibuprofène) ;

- Favorisation de l'extension bactérienne en altérant la régénération musculaire et augmentant l'expression de la vimentine qui agit comme médiateur de l'adhésion des streptocoques.

(3) Données *in vivo* sur modèles animaux :

L'ibuprofène en présence d'une infection à SGA :

- Augmente la sévérité des infections nécrosantes ;
- Diminue ou retarde l'efficacité de l'antibiothérapie ;
- Augmente le taux de mortalité.

(4) Conclusions du rapport :

« Ainsi, en cas d'infection bactérienne débutante cutanée ou pulmonaire, si le germe en cause est un streptocoque pyogenes ou un pneumocoque, la prise d'ibuprofène pour la fièvre ou la douleur augmente le risque de survenue d'une complication bactérienne grave probablement en favorisant la croissance bactérienne et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie (la durée médiane de traitement, très courte n'étant pas en faveur d'une diminution de la sévérité des 1^{er} signes de gravité et d'un retard à la prise en charge efficace). Pour les infections des autres sites (SNC et ORL), les cas graves d'évolution fatale sont moins nombreux et il manque à ce jour des études épidémiologiques pour confirmer ce risque, néanmoins fortement suspecté.

[...]

Les études expérimentales récentes permettent de réfuter l'hypothèse d'un simple biais protopathique et sont en faveur d'un lien, qui a maintenant atteint un niveau de preuve suffisant pour prendre des mesures de réduction du risque. »

(5) Propositions des auteurs :

- Lister l'ibuprofène et le kétoprofène ;
- Contre indiquer l'utilisation de l'ibuprofène (et du kétoprofène) dans les situations à risque d'infection invasive de la peau et des tissus mous à *Streptococcus pyogenes* (comme la varicelle et les lésions cutanées inflammatoires et dans les situations à risque de pneumonie aigue communautaire, c'est à dire toute manifestation respiratoire fébrile ou non ;
- Informer les professionnels de santé (médecins et pharmaciens), les patients et les parents des circonstances à risque élevé qui doivent conduire à ne pas prendre, prescrire ou donner d'ibuprofène ;
- Transmettre ces 2 signaux à l'Europe.

6. Synthèse de la revue :

Cette revue n'a pas permis de mettre en évidence un lien de causalité de grande validité entre l'exposition aux AINS et la survenue de PPA. Cependant, 6 études sur 9 suggèrent l'influence délétère des anti-inflammatoires dans le développement de PPA chez des patients souffrant de mal de gorge. Par ailleurs, il ressort que l'incidence des PPA augmente chaque année en France, et que la pratique de l'automédication par AINS (principalement ibuprofène) est importante. Les patients développant un phlegmon périamygdalien sont principalement des hommes, jeunes et fumeurs. Les principaux germes de ces infections sont des bactéries aérobies telles que le SGA, suivies du *Fusobacterium* pour les anaérobies.

Toutefois, même sans preuve et modèle étiopathogénique clair, les résultats de notre travail confortent l'idée d'un lien entre l'exposition aux AINS et la survenue d'un phlegmon périamygdalien ; cette hypothèse est renforcée par les dernières recommandations des autorités de santé concernant l'usage des AINS dans les infections à SGA.

V. CONCLUSION

Le phlegmon périamygdalien est une complication suppurative locorégionale d'une infection amygdalienne et correspond à une cellulite suppurée développée entre la capsule de l'amygdale et la paroi pharyngée. L'objectif principal de ce travail était de vérifier à partir de données de la littérature si la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est un facteur de risque ou un facteur prédisposant à des infections graves telles que le phlegmon périamygdalien, de par les mécanismes biologiques des anti-inflammatoires. Six études sur les 9 incluses rapportent un rôle délétère des AINS dans le développement de phlegmon périamygdalien. Ainsi le nombre d'hospitalisations pour phlegmon périamygdalien augmente chaque année en France et l'utilisation des AINS sur prescription médicale ou en automédication doit être repensée. L'objectif secondaire était de connaître les conditions épidémiologiques de survenue d'une telle pathologie. Dans notre revue, le profil clinique des patients atteints de phlegmon périamygdalien était celui d'hommes jeunes et fumeurs dont la grande majorité avait été exposé récemment aux AINS préalablement au diagnostic. De plus, la pratique de l'automédication par AINS était présente et non négligeable, apparaissant comme un facteur associé au développement de phlegmon périamygdalien. Le principal AINS pris par les patients était l'ibuprofène et la principale bactérie incriminée était le *Streptococcus pyogenes*.

A ce sujet, un récent rapport de pharmacovigilance français incite à contre-indiquer l'ibuprofène ou le kétoprofène dans les situations à risque d'infections à *Streptococcus pyogenes*.

Ce rôle délétère des AINS est aussi étudié dans d'autres infections bactériennes telles que les pneumopathies aiguës communautaires ou les infections invasives de la peau et des tissus mous.

Devant la suffisante validité scientifique du rôle délétère des AINS dans les infections bactériennes graves, particulièrement à *Streptococcus pyogenes*, leur indication et la vente libre doivent être repensées. Il apparaît nécessaire d'informer les professionnels de santé, les patients et les parents sur les risques auxquels exposent les AINS selon la situation clinique.

VU et approuvé
Strasbourg, le **20 SEP. 2019**
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



VU
Strasbourg, le **M. 09. 2019**
Le président du Jury de Thèse

Professeur _____

Professeur C. DEBRY
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Hôpital de Hautepierre
Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale
Tél. : 03 88 12 76 44 - Fax : 03 88 12 82 89
N° RPPS : 10100694297

VI. ANNEXES : tableaux récapitulatifs des publications

Abréviations utilisées :

AI : anti-inflammatoire (stéroïdien ou non)

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ATB : antibiotique

GEA : gastro-entérite aiguë

MG : médecin généraliste

NSAIDs : non steroidal anti-inflammatory drugs

ORL : oto-rhino-laryngologie

PPA : phlegmon périamygdalien

SGA : streptocoque β -hémolytique du groupe A

TDR : test de diagnostic rapide

Auteurs Date Pays	Titre de la publication	Type d'étude Méthodologie Niveau de preuve	Participants Durée d'hospitalisation	Cliniques	Microbiologiques	Exposition Médicamenteuse	Conclusion des auteurs
Ruperto & al - 2011 - Italie	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paracetamol and ketoprofen lysine salt for pain control in children with pharyngotonsillitis cared by family pediatricians	Niveau 1 Expérimentale thérapeutique Essai contrôlé randomisé, en double aveugle, contre placebo	97 enfants de 6 à 12 ans (avec diagnostic d'angine et de maux de gorge)	NEANT	NEANT	Efficacité globale paracétamol > placebo Efficacité globale paracétamol = kétoprofène Bonne tolérance des 2 traitements	1 dose de paracétamol ou de kétoprofène est efficace et bien tolérée dans le traitement du mal de gorge de l'enfant. Selon l'évaluation des enfants ou des parents : efficacité des 2 traitements > placebo Selon l'évaluation des médecins : pas de différence entre paracétamol et placebo.
Lepelleter & al - 2016 - France	Peritonsillar abscess: clinical characteristics, microbiology, drug exposures and outcomes of a large multicenter cohort survey of 412 patients hospitalized in 13 French university hospitals	Niveau 2 Observationnelle épidémiologique Étude de cohorte, prospective, multicentrique	412 patients (25 enfants et 387 adultes) admis pour PPA	Âge médian 29 ans 43% de fumeurs 17% avaient subi un TDR dont 24% étaient positifs	88% de drainage Cultures surtout monobactériennes <i>Fusobacterium spp</i> et SGA SGA plus fréquent en hiver et printemps	65% exposés aux AI (70% prescription médicale et 22% auto-médication) 61% exposés aux ATB (97% prescription médicale) Les AINS étaient les plus utilisés (45%), principalement l'ibuprofène	Importante utilisation des AINS au cours d'attaques associées à la survenue de PPA Les MG en France prescrivent fréquemment des ATB chez les patients souffrant de mal de gorge (angines, pharyngites) avant le diagnostic de PPA. Une grande proportion de patients souffrant de mal de gorge sont exposés aux ATB, qu'un TDR soit réalisé ou non et quel que soit son résultat. Les MG utilisent peu le TDR et ne se servent pas du résultat pour guider leur prescription d'ATB.

Auteurs Date Pays	Titre de la publication	Type d'étude Méthodologie Niveau de preuve	Participants Durée d'hospitalisation	Cliniques	Microbiologiques	Exposition Médicamenteuse	Conclusion des auteurs
Lepellérier & al. - 2016 - France	Is there an association between prior anti-inflammatory drug exposure and occurrence of peritonsillar abscess? A national multicenter prospective observational case-control study	Niveau 3 Observationnelle épidémiologique Étude cas-témoin, prospective, multicentrique	263 patients (enfants et adultes) : 120 cas et 143 témoins	Âge médian 27 ans Plus d'hommes, alcool, tabac et score de MacIsaac plus élevé dans le groupe cas que témoin	46% <i>Fusobacterium</i> 27% SGA	3 facteurs associés à l'apparition d'1 PPA : - sexe masculin - tabac - exposition aux AI en automédication. A l'inverse, l'utilisation préalable de traitements locaux apparaissait comme un facteur protecteur avec une réduction du risque de 70%. Risques de l'automédication par AI favorisée par leur vente en accès libre. Pas d'association significative identifiée entre PPA, automédication ou exposition aux AI. Cas de faible nombre de patients témoins (n=143). L'exposition aux AI chez de jeunes hommes fumeurs souffrant de mal de gorge pourrait augmenter le risque de survenue d'un PPA causé par des germes anaérobies ou des streptocoques.	
Pinaud & al. - 2009 - France	Prior use of anti-inflammatory and antibiotic drugs in patients hospitalized for peritonsillar abscess	Niveau 4 Observationnelle épidémiologique Étude de cohorte, retrospective, monocentrique	34 adultes (âge médian 30 ans) admis en service d'ORL pour PPA Durée médiane de séjour = 3 jours	59% d'hommes 21% avaient subi un TDR dont 1 seul était positif Début moyen entre 1ers symptômes et diagnostic de PPA = 4,5 jours	15/34 cultures + 21 souches bactériennes 59% aérobies <i>Streptococcus</i> et <i>Fusobacterium</i> majoritaires	59% exposés aux ANS Principalement ibuprofène 62% exposés à ATB Principalement bêta-lactames 35% exposés AI+ATB	Majorité des patients exposés aux AI et/ou ATB avant admission Cette association médicamenteuse ne semble pas protéger les patients de la survenue d'un phlegmon périmyogéalien.
Leroy & al. - 2010 - France	Hospitalization for severe bacterial infections in children after exposure to NSAIDs	Niveau 4 Descriptive Rapport de cas, prospective, monocentrique	32 enfants de 1 à 12 ans, hospitalisés pour infection bactérienne sévère après exposition aux ANS Durée moyenne d'hospitalisation = 7 jours	Âge médian 4 ans 63% de garçons 50% infections peau et tissu mous 25% pneumopathies et pleurésies 16% abcès pharyngés 9% adénophlegmons	19% <i>Staphylococcus aureus</i> 19 % SGA	94% exposés ibuprofène Durée moyenne de traitement par ANS avant hospitalisation = 5 J Durée moyenne entre début symptômes d'infection bactérienne sévère = 3,9 jours traitement par ANS et 1ers symptômes Score moyen d'imputabilité de Naranjo = 2,5 (Possible) Fréquence des hospitalisations pour infection bactérienne sévère en tant qu'effet indésirable "possible" des ANS par rapport au nombre total d'admissions au service de pédiatrie était de 0,6% (32 enfants inclus sur les 5182 admissions au service)	Fréquences des admissions hospitalières pour infection bactérienne sévère pouvant être un effet indésirable des ANS d'environ 1 cas par mois. L'étude n'apporte en aucun cas une preuve d'un possible lien de causalité entre la prise d'ANS et l'apparition d'une infection bactérienne sévère car ils ne peuvent distinguer un possible effet indésirable d'une aggravation spontanée de la maladie. Sugère tout de même une possible association entre l'exposition aux bactériennes liée aux ANS existe.

Auteurs Date Pays	Titre de la publication	Type d'étude Méthodologie Niveau de preuve	Participants Durée d'hospitalisation	Cliniques	Microbiologiques	Exposition Médicamenteuse	Conclusion des auteurs
Demeslay & al - 2014 - France	Possible role of anti-inflammatory drugs in complications of pharyngitis. A retrospective analysis of 163 cases.	Niveau 4 Observationnelle épidémiologique Étude de cohorte, rétrospective, monocentrique	163 adultes hospitalisés pour PPA, accès rétropharyngés ou cellulites cervicales Durée moyenne d'hospitalisation = 4 jours	Âge médian PPA : 32 ans, autres cas : 50 ans 64% d'hommes 78% PPA Augmentation du nombre de PPA chaque année (x2,5 en 5 ans) alors que les 2 autres pathologies restaient plus stables Parmi les PPA : 58% de 1er épisode	80% cultures + Parmi les PPA : 19 % SGA (majoritaire)	Toutes complications soulevées : 60% exposés AI PPA uniquement : • 63% exposés AI • Nombre d'hospitalisations x2,5 en 5 ans • PPA représentent 80% des complications des pharyngites • Streptococcus majoritaire • En nombre de patients : Expo AI + ATB > AI seul Expo AI (±ATB) > ATB seul	Les AI sont associés de manière significative à ces complications. Influence de l'automédication Association AI+ATB ne semble pas protéger de la survenue de ces complications Bénéfice possible des AI sur le raccourcissement de la durée d'hospitalisation.
Fasson & al - 2016 - France	Impact of anti-inflammatory drug consumption in peritonsillar abscesses. A retrospective cohort study	Niveau 4 Observationnelle épidémiologique Étude de cohorte, rétrospective, monocentrique	216 adultes Durée médiane de séjour = 3 jours	Âge médian 32,5 ans 55% d'hommes PPA + AI associés à de plus grands abcès	32,7% <i>Streptococcus milleri</i> 25,6% <i>Fusobacterium</i> 17,9% SGA Prévalence anaérobie plus élevée chez les patients exposés aux AI avec une surreprésentation de <i>Fusobacterium</i>	59% exposés AI (60% ANS et 52% corticostéroïdes) L'exposés aux AI n'influencent ni la durée moyenne de séjour ni le type d'antibiotique donné 63% exposés ATB (dont 41% amox/ac.civ et 44% avec spectre anti-anaérobie) L'usage d'ATB plus fréquent en milieu pré-hospitalier chez les patients aussi exposés aux AI	Grande prévalence de la consommation d'AI chez les patients souffrant de PPA. Probable rôle des AI dans le développement de complications sévères au cours d'infections courantes. Probable effet-dose des AI sur le processus inflammatoire (inhibition phagocytaire). Probable influence des AI sur le système immunitaire favorisant les infections anaérobies. Les MG hésiteraient à prescrire un AI sans ATB dans un contexte septique. ATB : 1ère intention : ceftriaxone/métronidazole (contre les anaérobies).

Auteurs - Date - Pays	Titre de la publication	Type d'étude - Méthodologie - Niveau de preuve	Participants - Durée d'hospitalisation	Cliniques	Microbiologiques	Exposition Médicamenteuse	Conclusion des auteurs
Bertille & al. - 2016 - France	National cross-sectional study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs use highlights differences between general practitioners and prompts safety concerns	Niveau 4 Descriptive Étude transversale, nationale	6596 enfants de 1 mois à 12 ans Évalués par 1534 professionnels de santé (médecins ou pharmaciens)	NON APPROPRIÉ	NON APPROPRIÉ	<p><u>Concernant les parents :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ils ont donné un AINS à 32% des enfants (n=2078) (majoritairement par intention) • 1ère intention 45% • Monothérapie 9% <p><u>Concernant les professionnels de santé :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ils ont prescrit ou recommandé un AINS pour 13% des enfants (n=962) • 1ère intention 10% • Monothérapie 9% <p><u>Comparaison du comportement des parents et des médecins :</u></p> <p>Les parents utilisaient plus souvent des AINS que les médecins :</p> <ul style="list-style-type: none"> → Varicelle (haut risque de complications) : 16% vs 2% → GEA (risque intermédiaire de complications) : 22% vs 5% → Pharyngite (faible risque de complications) : 40% vs 22% 	<p>Les parents ne sont pas capables d'identifier les situations à risque de complications par rapport aux professionnels de santé</p> <p>Effet hypothèse (résultats rapportés et non pas observés)</p> <p>Importance d'améliorer les messages d'éducation sanitaire</p> <p>Statut des médicaments en vente libre à débattre</p>
Le Turner & al. - 2017 - France	Bacterial infections and NSAIDs exposure? Seek septic complications	Niveau 4 Descriptive Série de cas, rétrospective	41 adultes	<p>Âge médian 37 ans</p> <p>61% d'hommes</p> <p>Infections disséminées ou suppurations étaient les plus fréquentes</p> <p>Principaux sites infectés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 44% respiratoire - 32% ostéoarticulaire - 27% peau et tissus mous 	<p>45% <i>Staphylococcus aureus</i> puis</p> <p><i>Streptococcus spp.</i></p>	<p>Principal AINS : ibuprofène</p> <p>63% d'automédication</p>	<p>Les médecins doivent considérer les AINS comme un risque potentiel de complications infectieuses et conduire un raisonnement diagnostique incluant l'imagerie médicale pour les détecter.</p>

VII. BIBLIOGRAPHIES

1. Laurent Letrilliart, Supper I, Schuers M, Darmon D. ECOGEN : étude des Éléments de la Consultation en médecine GENérale. Exercer. La Revue Française de Médecine Générale. 2014;148-57.
2. OMG - Top 50 des RC [Internet]. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: <http://omg.sfm.org/content/donnees/top25.php?sid=94ce66dc6e5a689eec2862105d>
3. Fasano CJ, Chudnofsky C, Vanderbeek P. Bilateral peritonsillar abscesses: Not your usual sore throat. J Emerg Med [Internet]. juill 2005 [cité 10 oct 2019];29(1):45-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0736467905000715>
4. Campisi P, Tewfik T. L'amygdalite et ses complications : comment les diagnostiquer et les traiter ? Le Clinicien. 2002;73-83.
5. Bisno AL. Acute Pharyngitis. Prim CARE. 2001;7.
6. Leroy S, Mosca A, Landre-Peigne C, Cosson M-A, Pons G. Quel niveau de preuve de l'efficacité et de la sécurité de l'ibuprofène dans ses indications pédiatriques? Arch Pédiatrie [Internet]. mai 2007 [cité 10 oct 2019];14(5):477-84. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929693X07000334>
7. Ndiaye B. Étude des facteurs de risque de survenue des surinfections cutanées chez les enfants atteints de varicelle vus à l'hôpital. Institut de veille sanitaire; 2008 p. 27.
8. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, et al. An Epidemiological Investigation of a Sustained High Rate of Pediatric Parapneumonic Empyema: Risk Factors and Microbiological Associations. Clin Infect Dis [Internet]. 15 févr 2002 [cité 10 oct 2019];34(4):434-40. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article/34/4/434/409941>
9. Aronoff DM, Bloch KC. Assessing the Relationship Between the Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Necrotizing Fasciitis Caused by Group A Streptococcus. Medicine (Baltimore) [Internet]. juill 2003 [cité 10 oct 2019];82(4):225. Disponible sur: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2003/07000/Assessing_the_Relationship_Between_the_Use_of.1.aspx#pdf-link
10. Page C, Peltier J, Medard C, Celebi Z, Schmit J-L, Strunski V. Phlegmons péritonsillaires. Ann Otolaryngol Chir Cervico-Faciale [Internet]. 1 mars 2007 [cité 10 oct 2019];124(1):9-15. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003438X07000084>
11. Mazur E, Czerwińska E, Korona-Główniak I, Grochowalska A, Koziół-Montewka M. Epidemiology, clinical history and microbiology of peritonsillar abscess. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. mars 2015 [cité 10 oct 2019];34(3):549-54. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-014-2260-2>

12. Morin J-B (inspecteur d'Académie à GA du texte. Dictionnaire étymologique des mots françois dérivés du grec et usités principalement dans les sciences, les lettres et les arts ... par J.-B. Morin,... enrichi de notes par M. d'Ansse de Villoison,... et revu... par M. de Wailly,... [Internet]. 1803 [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k123744j>
13. Czernichow P. Santé et environnement, Maladies transmissibles. Elsevier Masson Ed. 2006.
14. Pessey JJ. Inflammation et pharyngo-amygdalites aiguës. 2001;(30):55-8.
15. Peyramond D, Raffi E, Lucht E. Traitements antibiotiques des angines. Indications, modalités, durées. 1997;16.
16. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* [Internet]. nov 2005 [cité 10 oct 2019];5(11):685-94. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147330990570267X>
17. Mallet E. Etiologie, expression clinique de l'angine. *Médecine Mal Infect* [Internet]. avr 1997 [cité 10 oct 2019];27(4):418-23. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X97800431>
18. Franc LV, Rosman P-F. La prise en charge des enfants en médecine générale : une typologie des consultations et visites. aout 2007;8.
19. Maisonneuve M. La fréquence de la douleur comme motif de consultation en médecine générale: résultats issus de l'étude ECOGEN [Médecine humaine et pathologie]. Grenoble; 2017.
20. Bisno AL, Peter GS, Kaplan EL. Diagnosis of strep throat in adults: are clinical criteria really good enough? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juill 2002;35(2):126-9.
21. Pino Rivero V, González Palomino A, Pantoja Hernández CG, Trinidad Ramos G, Marcos García M, Rejas Ugena E, et al. Plaut-Vincent's acute necrotizing ulcerative fusospirillum tonsillitis associated to infectious mononucleosis. *An Otorrinolaringol Ibero-Am*. 2006;33(3):219-24.
22. Dentan C, Pavese P, Pelloux I, Boisset S, Brion J-P, Stahl J-P, et al. Treatment of tularemia in pregnant woman, France. *Emerg Infect Dis*. juin 2013;19(6):996-8.
23. Gebhardt B, Herrmann K, Roessner A, Vorwerk U. Differential diagnosis of unilateral necrotic tonsillitis. *Laryngorhinootologie*. mai 2010;89(5):266-9.
24. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics*. juin 1996;97(6 Pt 2):949-54.
25. Van Cauwenberge PB, Vander Mijnsbrugge A. Pharyngitis: a survey of the microbiologic etiology. *Pediatr Infect Dis J*. oct 1991;10(10 Suppl):S39-42.

26. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 2 juill 1998;339(1):33-9.
27. Baudry C, Brezellec H. Flore oropharyngée. In: *Microbiologie-Immunologie, exercices d'application*. 2ème édition. Wolters Kluwer Ed; 2006. p. 60.
28. Pascal L. Épidémie d'angines streptococciques d'origine alimentaire dans des camps de vacances, Corse, juillet 2012 [Internet]. Institut de veille sanitaire; 2014 p. 63. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/rapport-synthese/2014/epidemie-d-angines-streptococciques-d-origine-alimentaire-dans-des-camps-de-vacances-corse-juillet-2012>
29. Barry B, Righini C-A. Les angines, tests biologiques. In: *Les infections pharyngées*. 2014. p. 23. (Les monographies amplifon).
30. Little P, Hobbs FDR, Moore M, Mant D, Williamson I, McNulty C, et al. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ*. 10 oct 2013;347:f5806.
31. Test de diagnostic rapide (TDR) de l'angine [Internet]. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/depistage-prevention/test-diagnostic-rapide-tdr-angine>
32. McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 3 oct 2000;163(7):811-5.
33. Womack J, Jimenez M. Common questions about infectious mononucleosis. *Am Fam Physician*. 15 mars 2015;91(6):372-6.
34. Marshall-Andon T, Heinz P. How to use ... the Monospot and other heterophile antibody tests. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. août 2017;102(4):188-93.
35. Chazan B, Shaabi M, Bishara E, Colodner R, Raz R. Clinical predictors of streptococcal pharyngitis in adults. *Isr Med Assoc J IMAJ*. juin 2003;5(6):413-5.
36. Smeesters PR, Campos D, Van Melder L, de Aguiar E, Vanderpas J, Vergison A. Pharyngitis in low-resources settings: a pragmatic clinical approach to reduce unnecessary antibiotic use. *Pediatrics*. déc 2006;118(6):e1607-1611.
37. Steinhoff MC, Abd el Khalek MK, Khallaf N, Hamza HS, el Ayadi A, Orabi A, et al. Effectiveness of clinical guidelines for the presumptive treatment of streptococcal pharyngitis in Egyptian children. *Lancet Lond Engl*. 27 sept 1997;350(9082):918-21.
38. Borhan WM, Dababo MA, Thompson LDR, Saleem M, Pashley N. Acute necrotizing herpetic tonsillitis: a report of two cases. *Head Neck Pathol*. mars 2015;9(1):119-22.
39. Sowerby LJ, Hussain Z, Husein M. The epidemiology, antibiotic resistance and post-discharge course of peritonsillar abscesses in London, Ontario. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale*. 31 janv 2013;42:5.

40. Costales-Marcos M, López-Álvarez F, Núñez-Batalla F, Moreno-Galindo C, Alvarez Marcos C, Llorente-Pendás JL. Peritonsillar infections: prospective study of 100 consecutive cases. *Acta Otorrinolaringol Esp*. juin 2012;63(3):212-7.
41. Passy V. Pathogenesis of peritonsillar abscess. *The Laryngoscope*. févr 1994;104(2):185-90.
42. Albertz N, Nazar G. Peritonsillar abscess: treatment with immediate tonsillectomy - 10 years of experience. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. oct 2012;132(10):1102-7.
43. Farmer SEJ, Khatwa MA, Zeitoun HMM. Peritonsillar abscess after tonsillectomy: a review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl*. juill 2011;93(5):353-5.
44. Marom T, Cinamon U, Itskoviz D, Roth Y. Changing trends of peritonsillar abscess. *Am J Otolaryngol*. juin 2010;31(3):162-7.
45. Petersen I, Johnson AM, Islam A, Duckworth G, Livermore DM, Hayward AC. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ*. 10 nov 2007;335(7627):982.
46. Dunn N, Lane D, Everitt H, Little P. Use of antibiotics for sore throat and incidence of quinsy. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. janv 2007;57(534):45-9.
47. Powell EL, Powell J, Samuel JR, Wilson JA. A review of the pathogenesis of adult peritonsillar abscess: time for a re-evaluation. *J Antimicrob Chemother*. sept 2013;68(9):1941-50.
48. SFORL. Recommendations de bonne pratique ORL [Internet]. ORL France. 2008 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.orlfrance.org/recommandations-de-bonne-pratique/>
49. Chelsom J, Halstensen A, Haga T, Høiby EA. Necrotizing fasciitis due to group A streptococci in western Norway: incidence and clinical features. *Lancet Lond Engl*. 22 oct 1994;344(8930):1111-5.
50. Skitarelić N, Mladina R, Morović M, Skitarelić N. Cervical necrotizing fasciitis: sources and outcomes. *Infection*. janv 2003;31(1):39-44.
51. 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.
52. Guibal F, Muffat-Joly M, Terris B, Garry L, Morel P, Carbon C. Effects of diclofenac on experimental streptococcal necrotizing fasciitis (NF) in rabbit. *Arch Dermatol Res*. nov 1998;290(11):628-33.
53. Petitpas F, Blancal J-P, Mateo J, Farhat I, Najja W, Porcher R, et al. Factors associated with the mediastinal spread of cervical necrotizing fasciitis. *Ann Thorac Surg*. janv 2012;93(1):234-8.

54. Karkos PD, Leong SC, Beer H, Apostolidou MT, Panarese A. Challenging airways in deep neck space infections. *Am J Otolaryngol*. déc 2007;28(6):415-8.
55. Weed H, Forest L. Deep neck infections. In: Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 2515-24.
56. Olivier C, Portier H, Cohen R. Rhumatisme articulaire aigu : résultats d'une enquête nationale (1995-1997) [Internet]. BEH; 1999 mars [cité 11 oct 2019] p. 45. Report No.: 12/99. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/rhumatisme-articulaire-aigu-resultats-d-une-enquete-nationale-1995-1997>
57. Cunningham MW. Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections and Their Sequelae. In: Finn A, Pollard AJ, éditeurs. Hot Topics in Infection and Immunity in Children IV [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2008 [cité 11 oct 2019]. p. 29-42. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-73960-1_3
58. Nelson JD. Gabritschewsky--the forgotten man of scarlet fever. *Am J Dis Child* 1960. mars 1971;121(3):189-91.
59. Schrag C, Kleger GR. Syndrome de choc toxique. *Forum Méd Suisse* [Internet]. 9 nov 2011 [cité 11 oct 2019];11(45):805-7. Disponible sur: <https://medicalforum.ch/fr/article/doi/fms.2011.07673>
60. O'Grady K-AF, Kelpie L, Andrews RM, Curtis N, Nolan TM, Selvaraj G, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal disease in Victoria, Australia. *Med J Aust*. 4 juin 2007;186(11):565-9.
61. Luca-Harari B, Ekelund K, van der Linden M, Staum-Kaltoft M, Hammerum AM, Jasir A. Clinical and epidemiological aspects of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in Denmark during 2003 and 2004. *J Clin Microbiol*. janv 2008;46(1):79-86.
62. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, Lynfield R, Gershman K, Craig A, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 oct 2007;45(7):853-62.
63. Jasir A, Schalén C, Group CS-E study. Strep-EURO: progress in analysis and research into severe streptococcal disease in Europe, 2003-2004. *Wkly Releases 1997-2007* [Internet]. 3 févr 2005 [cité 11 oct 2019];10(5):2635. Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/esw.10.05.02635-en>
64. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, et al. Epidemiology of Severe *Streptococcus pyogenes* Disease in Europe. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1 juill 2008 [cité 11 oct 2019];46(7):2359-67. Disponible sur: <https://jcm-asm-org.scd-rproxy.u-strasbg.fr/content/46/7/2359>
65. Barry B, Righini C-A. Les angines, syndrome de choc toxique. In: Les infections pharyngées. 2014. p. 26-7. (Les monographies amplifon).

66. Park M. 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 [Internet]. Lille; 2012 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <http://gedscd.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/62fe0113-38a6-48df-a03e-8b441b9f63f1>
67. ANSM. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2015-Point-d-Information>
68. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA*. 1 mars 1985;253(9):1271-4.
69. Del Mar C. Managing sore throat: a literature review. II. Do antibiotics confer benefit? *Med J Aust*. 4 mai 1992;156(9):644-9.
70. Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Deforche D, Brahimi N, Francois M, Van den Abbeele T, et al. Current *Streptococcus pyogenes* sensitivity responsible for acute tonsillopharyngitis in France. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 19 juin 2004;33(11):703-6.
71. Cohen R, Levy C, Doit C, De La Rocque F, Boucherat M, Fitoussi F, et al. Six-day amoxicillin vs. ten-day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. août 1996;15(8):678-82.
72. HAS. Mieux prescrire les antibiotiques pour les infections respiratoires hautes et les infections urinaires [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2016 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2723930/fr/mieux-prescrire-les-antibiotiques-pour-les-infections-respiratoires-hautes-et-les-infections-urinaires
73. Carbon C, Chatelin A, Bingen E, Zuck P, Rio Y, Guetat F, et al. A double-blind randomized trial comparing the efficacy and safety of a 5-day course of cefotiam hexetil with that of a 10-day course of penicillin V in adult patients with pharyngitis caused by group A β -haemolytic streptococci. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1 juin 1995 [cité 10 nov 2019];35(6):843-54. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/jac/35.6.843>
74. Portier H, Bourrillon A, Lucht F, Choutet P, Géhanno P, Meziane L, et al. Treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis in children with a 5-day course of josamycin. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. juill 2001;8(7):700-6.
75. Cornaglia G, Ligozzi M, Mazzariol A, Masala L, Lo Cascio G, Orefici G, et al. Resistance of *Streptococcus pyogenes* to erythromycin and related antibiotics in Italy. The Italian Surveillance Group for Antimicrobial Resistance. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. août 1998;27 Suppl 1:S87-92.
76. Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Deforche D, Brahimi N, Francois M, Van den Abbeele T, et al. Emergence of macrolide resistant *Streptococcus pyogenes* strains in pediatric patients in France. *Pathol Biol (Paris)*. oct 2004;52(8):489-92.

77. Haut Conseil de Santé Publique. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2011 mars [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=215>
78. Infectiologie. Recommandations Infections Respiratoires Hautes [Internet]. 2011 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
79. HAS. Prise en charge de la fièvre chez l'enfant [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2016 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2674284/fr/prise-en-charge-de-la-fievre-chez-l-enfant
80. Dowell SF, Bresee JS. Severe varicella associated with steroid use. *Pediatrics*. août 1993;92(2):223-8.
81. Ahmed R, Ahmed Q a. A, Adhami NA, Memish ZA. Varicella pneumonia: another « steroid responsive » pneumonia? *J Chemother Florence Italy*. avr 2002;14(2):220-2.
82. Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet Lond Engl*. 2 sept 1967;2(7514):495-7.
83. Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med*. 13 1978;299(2):53-9.
84. Selves A, Ruiz S, Crognier L, Conil J-M, Bonneville F, Georges B, et al. Aspirin and its danger: Reye syndrome in young adult. *Ann Fr Anesth Reanim*. nov 2013;32(11):814-6.
85. Larousse C, Veyrac G. Clinical data on COX-1 and COX-2 inhibitors: what possible alerts in pharmacovigilance? *Thérapie*. févr 2000;55(1):21-8.
86. Brandstätter H, Samer CF, Ribi C, Piguet V. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudo-allergie ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. 2010 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-255/Reactions-d-hypersensibilite-immediates-aux-anti-inflammatoires-non-steroidiens-allergie-ou-pseudo-allergie>
87. Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1 juin 2018 [cité 11 oct 2019];84(6):1324-34. Disponible sur: <https://doi.org/10.1111/bcp.13564>
88. Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics*. avr 1999;103(4 Pt 1):783-90.
89. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics*. mai 2001;107(5):1108-15.
90. Stevens DL. Could nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. oct 1995;21(4):977-80.

91. ANSM. ANSM : Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens [Internet]. 2013 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=ains
92. WHO. Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products for Use in Self-Medication [Internet]. Portail d'information - Médicaments essentiels et produits de santé. Une ressource de l'Organisation mondiale de la Santé. 2000 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js2218e/>
93. ANSM. Médicaments en accès direct - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Médicaments en accès direct. 2019 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0)
94. AFIPA. 17eme baromètre 2018 des produits du selfcare [Internet]. Afipa - Pour une automédication responsable. 2019 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.afipa.org/etudes/>
95. ANSM. Ventes de médicaments en France : le rapport d'analyse de l'année 2013 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2014 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communiqué>
96. Raynaud D. Les déterminants du recours à l'automédication. *Rev Française Aff Soc* [Internet]. 2008 [cité 11 oct 2019];(1):81-94. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-francaise-des-affaires-sociales-2008-1-page-81.htm?contenu=article>
97. ANES. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2000 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations
98. Bertille N, Pons G, Fournier-Charrière E, Khoshnood B, Chalumeau M. National cross-sectional study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs use highlights differences between parents and professionals and prompts safety concerns. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. nov 2016;105(11):e543-8.
99. Pinaud V, Ballereau F, Corvec S, Ferron C, Bordure P, Caillon J, et al. Prior use of anti-inflammatory and antibiotic drugs in patients hospitalized for peritonsillar abscess. *Med Mal Infect.* déc 2009;39(12):886-90.
100. Leroy S, Marc E, Bavoux F, Tréluyer J-M, Gendrel D, Bréart G, et al. Hospitalization for severe bacterial infections in children after exposure to NSAIDs: a prospective adverse drug reaction reporting study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(3):179-85.
101. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* août 1981;30(2):239-45.

102. WHO. Uppsala Monitoring System [Internet]. [cité 12 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/search/?s=The+use+of+the+WHO%E2%80%93UMC+system+for+standardised+case+causality+assessment&mode=lib>
103. Liang R, Borgundvaag B, McIntyre M, Thwaites C, Ragan K, Wyllie A. Evaluation of the reproducibility of the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale score in published case reports. *Pharmacotherapy*. nov 2014;34(11):1159-66.
104. Theophile H. Etude de la causalité en pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie [Internet] [thesis]. Bordeaux 2; 2011 [cité 12 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2011BOR21898>
105. Ruperto N, Carozzino L, Jamone R, Freschi F, Picollo G, Zera M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paracetamol and ketoprofen lysine salt for pain control in children with pharyngotonsillitis cared by family pediatricians. *Ital J Pediatr*. 29 sept 2011;37:48.
106. Demeslay J, De Bonnezeze 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*. nov 2014;131(5):299-303.
107. Feasson T, Debeaupre 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*. 20 2016;16(1):432.
108. Lepelletier D, Pinaud V, Le Conte P, Bourigault C, Asseray N, Ballereau F, 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. mai 2016;35(5):867-73.
109. Klug TE. Incidence and microbiology of peritonsillar abscess: the influence of season, age, and gender. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. juill 2014;33(7):1163-7.
110. Klug TE, Rusan M, Clemmensen KKB, Fursted K, Ovesen T. Smoking promotes peritonsillar abscess. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. nov 2013;270(12):3163-7.
111. Risberg S, Engfeldt P, Hugosson S. Incidence of peritonsillar abscess and relationship to age and gender: retrospective study. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(10):792-6.
112. Lepelletier D, Pinaud V, Le Conte P, Bourigault C, Asseray N, Ballereau F, 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. janv 2017;36(1):57-63.

113. Le Turnier P, Boutoille D, Joyau C, Veyrac G, Asseray N. Bacterial infections and NSAIDs exposure? Seek septic complications. *Eur J Intern Med.* juin 2017;41:e33-4.
114. Voiriot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest.* févr 2011;139(2):387-94.
115. Souyri C, Olivier P, Grolleau S, Lapeyre-Mestre M. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Dermatol [Internet].* 2008 [cité 10 oct 2019];33(3):249-55. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2230.2007.02652.x>
116. Herzer P, Lemmel EM. Inhibition of granulocyte function by prednisolone and non-steroid anti-inflammatory drugs. Quantitative evaluation with NBT test and its correlation with phagocytosis. *Immunobiology.* avr 1980;157(1):78-88.
117. Katler E, Weissmann G. Steroids, aspirin, and inflammation. *Inflammation.* déc 1977;2(4):295-307.
118. Díaz-González F, González-Alvaro I, Campanero MR, Mollinedo F, del Pozo MA, Muñoz C, et al. Prevention of in vitro neutrophil-endothelial attachment through shedding of L-selectin by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Clin Invest.* avr 1995;95(4):1756-65.
119. Alamo C, Ferrándiz B, López-Muñoz F, Alguacil LF. Influence of butibufen on enzyme activity and lysosomal stabilization ex vivo: a comparative study with hydrocortisone and acetylsalicylic acid. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* juin 1995;17(5):303-10.
120. Bancos S, Bernard MP, Topham DJ, Phipps RP. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. *Cell Immunol.* 2009;258(1):18-28.
121. Cho JY. Immunomodulatory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at the clinically available doses. *Arch Pharm Res.* janv 2007;30(1):64-74.
122. Cheung EV, Tidball JG. Administration of the non-steroidal anti-inflammatory drug ibuprofen increases macrophage concentrations but reduces necrosis during modified muscle use. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al.* avr 2003;52(4):170-6.
123. Giagoudakis G, Markantonis SL. Relationships between the concentrations of prostaglandins and the nonsteroidal antiinflammatory drugs indomethacin, diclofenac, and ibuprofen. *Pharmacotherapy.* janv 2005;25(1):18-25.
124. Bryant AE, Bayer CR, Aldape MJ, Stevens DL. The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis.* juin 2015;28(3):231-9.
125. Nicot R, Hippy C, Hochart C, Wiss A, Brygo A, Gautier S, et al. Do anti-inflammatory drugs worsen odontogenic cervico-facial cellulitis? *Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale.* nov 2014;115(5):e31-36.

126. Weng T-C, Chen C-C, Toh H-S, Tang H-J. Ibuprofen worsens Streptococcus pyogenes soft tissue infections in mice. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. déc 2011;44(6):418-23.

127. ANSM. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2019 [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>

RESUME :

Le phlegmon périamygdalien est une complication infectieuse courante des angines, en particulier chez l'adulte jeune. Si le tabac est un facteur de risque reconnu, l'objectif de ce travail était de vérifier à partir de données de la littérature si l'exposition récente aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était un facteur prédisant à de telles infections graves. Cette revue de la littérature est issue d'une recherche sur les banques de données numériques PUBMED et COCHRANE Library entre janvier 2000 et juillet 2018. Le sujet devait contenir le thème de l'exposition aux AINS avant, durant ou au décours d'une angine ou d'un phlegmon périamygdalien. Au total, 9 publications furent incluses, comprenant 7854 participants (enfants et adultes de 1 mois à 86 ans). Les données épidémiologiques, l'exposition médicamenteuse et les résultats d'analyses microbiologiques furent analysés. Concernant l'objectif principal, seules 7 publications sur 9 apportaient des éléments de réponse. Parmi celles-ci, aucune n'apportait une preuve solide d'un lien de causalité entre l'exposition aux AINS chez des personnes souffrant de mal de gorge et la survenue d'un phlegmon périamygdalien. L'AINS le plus représenté était l'ibuprofène et la principale bactérie incriminée était *Streptococcus pyogenes*. Devant la suffisante validité scientifique du rôle délétère des AINS dans les infections bactériennes graves, particulièrement à *Streptococcus pyogenes*, leur indication et la vente libre devraient être repensées.

Rubrique de classement :

Médecine générale

Mots-clés :

Angine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, AINS, phlegmon périamygdalien, infection pharyngée, facteur de risque, facteur prédisposant, automédication, revue de la littérature, ibuprofène, streptococcus pyogenes, SGA

Président : Monsieur le Professeur C.DEBRY

Asseseurs : Messieurs les Professeurs S.SCHMERBER, P.SCHULTZ et T.VOGEL,
Madame le Dr. P.VERNAY

Adresse de l'auteur :

5bis chemin des Bouvières, 73100 BRISON SAINT-INNOCENT
hugolacroix73@gmail.com

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : LACROIX Prénom : HUGO

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

Signature originale :

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance
des suites disciplinaires ou pénales que j'encours
en cas de déclaration erronée ou
incomplète.*

A Brisson Saint-Innocent, le 01/08/2019

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.