

ANNÉE 2020

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Marine COIFFARD

Présentée et soutenue publiquement le 27 mai 2020

**L'utilisation par les pharmaciens officinaux du test rapide
d'orientation diagnostique de l'angine.**

Président : Madame Édith BIGOT-CORBEL, Maître de Conférences –
Praticien Hospitalier de Biochimie, Université de Nantes

Membres du jury : Madame Nathalie CAROFF, Professeur des Universités de
Bactériologie, Université de Nantes

Monsieur Jean-François HUON, Maître de Conférences – Praticien
Hospitalier de Pharmacie Clinique, Université de Nantes

Monsieur Marc PAHUD, Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

A Madame Édith BIGOT-CORBEL,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux membres du jury,

A ma directrice de thèse, Madame Nathalie CAROFF,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse et de la juger. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre esprit critique. Sans vous, je n'aurais pas soutenu ma thèse avant la fin de ma 6^{ème} année.

A Monsieur Jean-François HUON,

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail et d'avoir accepté de siéger dans mon jury.

A Monsieur Marc PAHUD,

Je suis heureuse que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous suis très reconnaissante du savoir que vous m'avez transmis durant mon stage de pratique professionnelle. Grâce à vous je me sens prête à exercer mon futur métier.

A mes proches,

A mes parents,

Qui m'ont toujours soutenue durant ces longues années d'études et dans mes choix personnels. Pour votre générosité et votre amour, je vous dis merci.

A ma sœur,

Qui a réalisé les statistiques de ma thèse avec gentillesse et rapidité. Je te remercie pour ton travail.

A mon amour,

Merci pour tout l'amour que tu me portes au quotidien. A nos futurs projets. Je t'aime.

A ma belle-famille,

Qui m'a accueillie à bras ouvert et qui m'accepte comme je suis. Je vous remercie pour tous les bons moments passés ensemble.

Et aussi,

A tous les personnes qui ont répondu à mon questionnaire. Merci d'avoir contribué à la réalisation de cette enquête.

Je tiens également à remercier tous les pharmaciens et préparateurs que j'ai rencontrés durant mes années d'études. Vous m'avez fait découvrir et aimer mon futur métier de pharmacien.

TABLE DES MATIÈRES

INDEX DES FIGURES	7
INDEX DES TABLEAUX	8
INDEX DES GRAPHIQUES	9
TABLE DES ANNEXES	10
LISTE DES ABRÉVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
I. L'ANGINE	15
<i>I.1 Généralités</i>	15
I.1.1 Définition et épidémiologie	15
I.1.2 Symptômes	15
<i>I.2 Étiologies</i>	16
I.2.1 Virus responsables des angines	16
I.2.2 Bactéries responsables des angines	16
I.2.2.1 Streptocoque β -hémolytique du groupe A	16
a) Morphologie	16
b) Caractères cultureux	17
c) Caractères antigéniques	17
d) Facteurs de virulence	18
i) Facteurs anti-phagocytaires	19
ii) Toxines bactériennes	21
iii) Facteurs d'invasion tissulaire	22
I.2.2.2 Autres bactéries	23
<i>I.3 Formes cliniques</i>	23
I.3.1 Angines rouges (ou érythémateuses)	23
I.3.2 Angines blanches (ou érythémato-pultacées)	24
I.3.3 Angines pseudomembraneuses (ou à fausses membranes)	24
I.3.4 Angines vésiculeuses	25
I.3.5 Angines ulcéreuses et nécrotiques	25
<i>I.4 Diagnostic</i>	26
I.4.1 Score clinique de Centor	26
I.4.2 Score clinique de Mac Isaac	26
I.4.3 Diagnostic microbiologique	27
I.4.3.1 Mise en culture	27

I.4.3.2 Test rapide d'identification	28
<i>I.5 Complications</i>	28
I.5.1 Complications loco-régionales	28
I.5.2 Complications post-streptococciques	28
1.5.2.1 Rhumatisme articulaire aigu	28
1.5.2.1 Glomérulonéphrite aiguë.....	29
<i>I.6 Traitements</i>	29
I.6.1 Antibiothérapie	29
I.6.2 Prise en charge symptomatique.....	31
I.6.2.1 Mesures non médicamenteuses	31
I.6.2.2 Traitements généraux.....	32
a) Fièvre	32
b) Douleur	32
I.6.2.3 Traitements locaux	34
I.6.3 Prise en charge chirurgicale	36
II. TROD ANGINE	38
<i>II.1 Le TROD angine pour lutter contre l'antibiorésistance</i>	38
II.1.1 L'antibiorésistance	38
II.1.1.1 Définition de l'antibiorésistance	38
II.1.1.2 Causes principales de l'antibiorésistance	38
II.1.1.3 Lutte contre l'antibiorésistance	39
a) La prévention des infections.....	40
b) Une meilleure utilisation des antibiotiques.....	40
II.1.1.4 Les risques humains et économiques liés à l'antibiorésistance.....	40
II.1.1.5 La perception de l'antibiorésistance par les français.....	41
II.1.2 Zoom sur la consommation d'antibiotiques en France	42
II.1.2.1 Quelques chiffres sur la situation actuelle de la France	42
II.1.2.2 Carte des régions en 2015	43
II.1.2.3 Évolution de la consommation d'antibiotiques en France depuis 2000	43
a) Santé humaine	44
b) Santé animale	45
II.1.2.4 Comparaison avec le reste de l'Europe	45
a) Santé humaine	45
b) Santé animale	46
II.1.3 Le TROD comme objet de lutte contre l'antibiorésistance	46
<i>II.2 Cadre réglementaire du TROD angine</i>	47
II.2.1 Définitions législatives.....	47

II.2.1.1 Test rapide d'orientation diagnostique	47
II.2.1.2 Autotest	47
II.2.2 Classification et marquage CE	48
II.2.2.1 Directive 98/79/EC du 27 octobre 1998	48
II.2.2.2 Règlement 2017/746 du 5 avril 2017.....	49
<i>II.3 Performances d'un test diagnostique</i>	<i>50</i>
II.3.1 Indicateurs intrinsèques : sensibilité et spécificité	51
II.3.2 Indicateurs extrinsèques : valeurs prédictives	51
<i>II.4 TROD angine sur le marché français.....</i>	<i>52</i>
II.4.1 Étude de l'AFSAPS en 2002.....	52
II.4.2 Rapport de l'ANSM en 2019.....	52
<i>II.5 Place du test dans la démarche diagnostique de l'angine.....</i>	<i>53</i>
<i>II.6 Principe et réalisation du TROD angine</i>	<i>55</i>
II.6.1 Principe de fonctionnement du test	55
II.6.2 Réalisation du test.....	56
II.6.3 Interprétation du test.....	57
<i>II.7 Limites du TROD angine.....</i>	<i>58</i>
III. UTILISATION DU TROD PAR LES PROFESSIONNELS DE SANTE.....	60
<i>III.1 Utilisation par les médecins généralistes</i>	<i>60</i>
III.1.1 Mise en place du TROD angine dans les cabinets médicaux.....	60
III.1.1.1 Première étude de 1998	60
III.1.1.2 Campagne « Test'Angine » de 1999	60
III.1.1.3 Mise à disposition du TROD angine aux médecins	61
III.2.1 Études françaises	62
III.2.1.1 Pourcentage d'utilisation du test par les médecins.....	62
III.2.1.2 Pourcentage d'utilisation du score clinique.....	63
III.2.1.3 Pourcentage de prescriptions d'antibiotiques.....	64
III.2.1.4 Raisons de non-utilisation du test	65
<i>III.2 Utilisation par les pharmaciens officinaux.....</i>	<i>67</i>
III.2.1 Mise en place du TROD angine dans les pharmacies	67
III.2.2 Études expérimentales d'utilisation du TROD angine en pharmacie	68
III.2.2.1 Bassin de Santé de Montauban en 2014	68
III.2.2.2 Ile de France en 2015.....	69
III.2.2.2 Lorraine en 2017	70
III.2.3 Modalités du remboursement en pharmacie du TROD angine en 2020.....	71
IV. ENQUETE SUR L'UTILISATION DU TROD PAR LES PHARMACIENS	73
<i>IV.1 Présentation de l'enquête</i>	<i>73</i>

IV.1.1 Objectifs et méthode	73
IV.1.2 Réalisation d'un questionnaire	73
IV.1.3 Recueil des données	75
<i>IV.2 Statistiques descriptives et classification</i>	<i>77</i>
IV.2.1 Statistiques descriptives	77
IV.2.2 Identification des individus atypiques	83
IV.2.3 Analyse en Composantes Multiples et HCPC	84
CONCLUSION	87
BIBLIOGRAPHIE	88
ANNEXES	98

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Morphologie du SBHA.....	16
Figure 2 : Culture sur gélose au sang montrant des colonies β -hémolytiques typiques du SBHA.....	17
Figure 3 : Représentation schématique de <i>Streptococcus pyogenes</i>	19
Figure 4 : Représentation de la protéine M du streptocoque	20
Figure 5 : Représentation du SBHA et de son interaction avec l'environnement.....	21
Figure 6 : Angine érythémateuse	23
Figure 7 : Angine érythémato-pultacée	24
Figure 8 : Angine pseudo-membraneuse.....	24
Figure 9 : Angine vésiculeuse herpétique.....	25
Figure 10 : Angine ulcéro-nécrotique.....	26
Figure 11 : Consommation régionale d'antibiotiques en 2015.....	43
Figure 12 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en santé humaine entre 2000 et 2015	44
Figure 13 : Arbre décisionnel de la prise en charge d'une angine.....	54
Figure 14 : Fonctionnement d'un test immunochromatographique sur bandelette	55
Figure 15 : STREPTATEST® – Étape 1	56
Figure 16 : STREPTATEST® – Étape 2	56
Figure 17 : STREPTATEST® – Étape 3	57
Figure 18 : STREPTATEST® – Étape 4	57
Figure 19 : Résultat positif d'un test.....	57
Figure 20 : Résultat négatif d'un test.....	58
Figure 21 : Résultat ininterprétable d'un test.....	58
Figure 22 : Capture d'écran du site internet du groupement Cap Unipharm	76

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I : Manifestations cliniques dues à <i>Streptococcus pyogenes</i>	18
Tableau II : Les cinq items du score clinique de Mac Isaac	27
Tableau III : Posologies recommandées dans le traitement d'une angine à SBHA	30
Tableau IV : Spécialités indiquées dans le traitement des maux de gorge	35
Tableau V : Tableau de contingence d'un test diagnostique.....	50
Tableau VI : Résumé des résultats d'utilisation du TROD par les médecins généralistes français.....	63
Tableau VII : Raisons invoquées pour la prescription occasionnelle d'antibiotique	65
Tableau VIII : Résumé des motifs de non-utilisation du TROD angine par les médecins.....	66
Tableau IX : Corrélation entre le score de Mac Isaac et le résultat du TROD	69
Tableau X : Statistiques descriptives de la base de 309 observations (RStudio)	77
Tableau XI : Récapitulatif des groupes et de leurs caractéristiques	86

INDEX DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Diagramme circulaire des pharmacies pratiquant le TROD angine (RStudio).....	78
Graphique 2 : Diagrammes en barres des raisons pour lesquelles les pharmacies n'effectuent pas le TROD (RStudio)	79
Graphique 3 : Diagramme circulaire des comportements de vente envisagés face au remboursement du TROD par la Sécurité Sociale au 1er janvier 2020 (RStudio)	79
Graphique 4 : Diagramme circulaire des âges des personnes enquêtées (RStudio)	80
Graphique 5 : Diagramme circulaire des statuts des personnes enquêtées (RStudio) ..	80
Graphique 6 : Diagramme circulaire des typologies des pharmacies de la base (RStudio)	81
Graphique 7 : Histogramme du nombre de patients par jour dans la pharmacie (RStudio).....	81
Graphique 8 : Diagramme en barres de l'effectif total dans la pharmacie (RStudio)	82
Graphique 9 : Diagramme en barres de l'effectif pharmaciens (RStudio).....	82
Graphique 10 : Boxplots pour les trois variables quantitatives (RStudio)	83
Graphique 11 : Projection des modalités des variables sur le plan ACM (RStudio)	84
Graphique 12 : Projection des individus et de leur affectation à un groupe sur le plan ACM (RStudio).....	85

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Classification des DMDIV selon la directive 98/78/EC.....	98
Annexe 2 : Classification de l'AFSAPS des 16 dispositifs en matière de sensibilité et de praticabilité (par ordre alphabétique)	99
Annexe 3 : Informations pratiques sur les 16 TROD angine disponibles sur le marché français en 2019	100
Annexe 4 : E-mail type utilisé pour la diffusion du questionnaire	101
Annexe 5 : Modalités qui définissent le plus les groupes obtenus par l'HCPC (RStudio)	102

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACM	Analyse en composantes multiples
AFFSAPS	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
ARS	Agence régionale de santé
BHRe	Bactéries hautement résistances émergentes
BMR	Bactéries multi-résistantes
CE	Conformité européenne
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CSP	Code de la santé publique
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
DROM	Départements et régions d'outre-mer
ESD	Extrem Studentized Deviation
FSPF	Fédération des syndicats pharmaceutiques de France
GNA	Glomérulonéphrite aiguë
GRAPH	Groupe de recherche sur les angines et les pharyngites
HCPC	Classification hiérarchique sur composantes principales
HT	Hors taxe
MLS	Macrolides-lincosamides-streptogramines
MNI	Mononucléose infectieuse
OMS	Organisation mondiale de la santé
ON	Organisme notifié
ORL	Oto-rhino-laryngologie
RAA	Rhumatisme articulaire aigu
SBHA	Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A
SPILF	Société de pathologie infectieuse de langue française
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
TDR	Test de diagnostic rapide
TROD	Test rapide d'orientation diagnostique
TTC	Toutes taxes comprises

UE	Union européenne
URCAM	Union régionale des caisses d'assurance maladie
USPO	Union des syndicats de pharmaciens d'officine
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

L'angine est un motif de consultation fréquent en médecine générale. Bien qu'une angine soit d'origine virale dans 8 cas sur 10 tout âge confondu (1), un traitement antibiotique est trop souvent proposé aux patients. Il doit être réservé aux angines d'origine bactérienne uniquement mais le diagnostic clinique entre origine virale et bactérienne est difficile à déterminer. Ce diagnostic ne peut être fait par le seul examen clinique. Des tests rapides d'orientation diagnostiques (TROD) permettent de détecter le streptocoque du groupe A responsable de la majorité des angines bactériennes.

Ces TROD s'inscrivent dans un contexte marqué par l'augmentation des résistances bactériennes. En effet, L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) considère l'antibiorésistance comme l'un des enjeux majeurs de santé publique. Pourtant en France, pays parmi les plus gros consommateurs d'antibiotiques en Europe, leur consommation n'a pas baissé depuis 2005 (53). Ainsi, les TROD ont un double enjeu permettant une meilleure prise en charge des patients souffrant d'angine et une utilisation raisonnée des antibiotiques.

Les TROD de l'angine sont utilisés par les médecins généralistes, ORL, pédiatres et depuis peu par les pharmaciens officinaux en ville. Le nombre de tests commandés par les médecins est connu à ce jour. D'après le suivi des commandes de l'Assurance Maladie, 39,7% des médecins généralistes ont commandé des tests en 2017 (53). En revanche, l'utilisation récente du test par les pharmaciens officinaux n'a pas été explorée. L'objectif de cette thèse était d'étudier l'utilisation par les pharmaciens d'officine du TROD de l'angine en France en 2019 avant leur prise en charge par l'Assurance Maladie prévue depuis janvier 2020.

La première partie de la thèse est consacrée à la description de la pathologie avec les agents infectieux responsables d'angine, les différentes formes cliniques, les complications possibles et les traitements disponibles. La seconde partie décrit le test rapide d'orientation diagnostique de l'angine et son intérêt. La troisième partie est dédiée à l'utilisation du TROD par les professionnels de santé de proximité, à savoir les médecins généralistes et les pharmaciens officinaux. Enfin, la dernière partie concerne une analyse statistique d'une enquête réalisée à l'échelle nationale afin de connaître la proportion de pharmacies possédant le TROD de l'angine en France en 2019.

PARTIE I : L'ANGINE

I. L'ANGINE

I.1 Généralités

I.1.1 Définition et épidémiologie

L'angine correspond à une inflammation d'origine infectieuse des amygdales (amygdalite) et/ou de l'ensemble de l'oropharynx (pharyngite) (1). Il s'agit d'une pathologie extrêmement fréquente à prédominance hivernale (2). En 1996, la prévalence de l'angine était estimée à environ 9 millions de cas par an en France, dont environ 8 (4,5 chez l'adulte et 3,3 chez l'enfant) donnaient lieu à prescription d'antibiotiques (3). Nous n'avons pas retrouvé d'étude de prévalence plus récente réalisée en France sur cette pathologie spécifique.

La majorité des angines sont d'origine virale, environ 70% des cas chez l'enfant et 90% des cas chez l'adulte. Lorsqu'elle est d'origine bactérienne, le streptocoque beta-hémolytique du groupe A (SBHA) est le premier agent bactérien en cause. L'angine streptococcique représente donc environ 25 à 40% des cas d'angine de l'enfant et 10 à 25% des angines de l'adulte (4). L'angine à SBHA peut survenir à partir de l'âge de 3 ans ; son pic d'incidence se situe chez l'enfant entre 5 et 15 ans. La prévalence du portage asymptomatique pharyngé du SBHA est estimée à 12% chez les enfants (5).

I.1.2 Symptômes

Le virus ou la bactérie est transmis par les gouttelettes de Pflüge, lors de toux ou d'éternuements, par contact avec des objets eux-mêmes contaminés par des sécrétions du nez ou de la gorge (jouets, mouchoirs, téléphone, etc.). Généralement, la symptomatologie d'une angine aiguë associe :

- Une fièvre
- Un mal de gorge accompagné d'une odynophagie (gêne douloureuse à la déglutition)
- Des modifications de l'aspect de l'oropharynx.

D'autres symptômes (toux, rhume, maux de tête, troubles digestifs...) peuvent également être présents. L'absence de fièvre, la toux, l'enrouement, une conjonctivite ou encore une diarrhée suggèrent une cause virale (4). Cependant il n'existe pas de corrélation absolue entre la clinique et l'agent mis en cause.

Il n'est donc pas possible sur la symptomatologie de différencier de façon formelle les angines virales des angines bactériennes (6, 7). Pour être certain qu'il s'agit d'une angine bactérienne, un test rapide d'orientation diagnostique (TROD) doit être pratiqué.

1.2 Étiologies

1.2.1 Virus responsables des angines

Les angines virales sont de loin les plus fréquentes avec 70 à 90% des cas selon l'âge des patients. Les différents virus pouvant être rencontrés sont les suivants : rhinovirus, coronavirus, adénovirus, virus respiratoire syncytial, virus Influenzae, virus Coxsackie, Herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, cytomégalovirus, et virus de l'immunodéficience humaine (1).

1.2.2 Bactéries responsables des angines

Dans le cas des angines bactériennes, la bactérie principalement retrouvée est le streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGHA), *Streptococcus pyogenes*. Elle réclame une attention particulière du fait des graves complications qui peuvent survenir. Dans cette sous partie, nous allons décrire quelques caractéristiques du streptocoque.

1.2.2.1 Streptocoque β -hémolytique du groupe A

a) Morphologie

Streptococcus pyogenes est une bactérie appartenant au genre *Streptococcus*. C'est un cocci à Gram positif, ovoïde et capsulé. Il se présente sous forme de courtes chaînettes (figure 1).

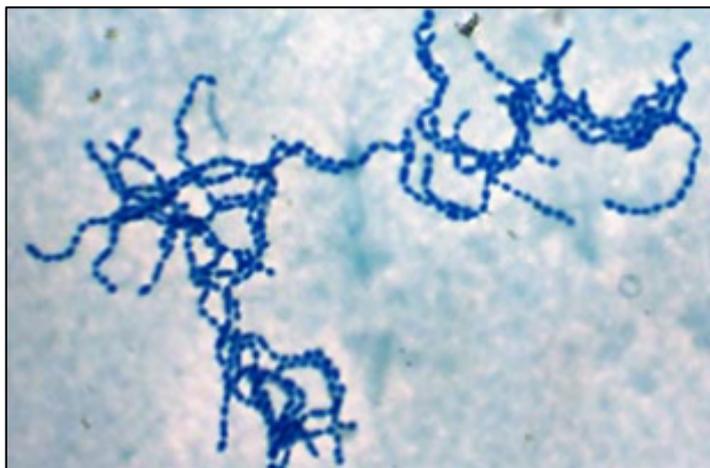


Figure 1 : Morphologie du SBHA (8)

b) Caractères cultureux

Streptococcus pyogenes est une bactérie exigeante aéro-anaérobie facultative. Sa culture est réalisée à 37°C en atmosphère enrichie en CO₂, sur une gélose au sang de cheval ou de mouton. Cette gélose permet d'observer la capacité du streptocoque à lyser les hématies (figure 2). Après 24 heures de culture, on observe des petites colonies fines et blanchâtres. Les colonies sont entourées d'une zone d'hémolyse de type β (hémolyse totale).

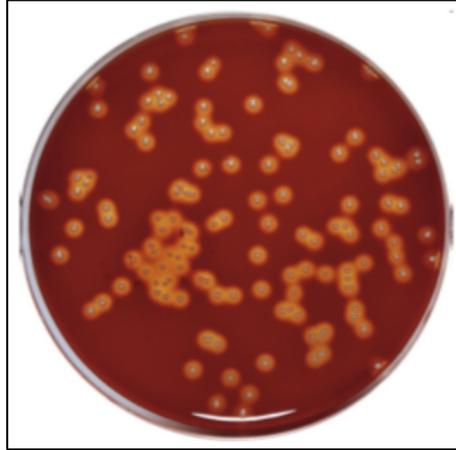


Figure 2 : Culture sur gélose au sang montrant des colonies β-hémolytiques typiques du SBHA (9)

La bactérie est résistante à l'optochine et sensible à la bacitracine. Cette propriété est mise en évidence par des disques déposés sur le milieu de culture. L'inhibition par la bacitracine est fortement évocatrice de l'espèce *Streptococcus pyogenes*.

c) Caractères antigéniques

Les streptocoques sont composés de substances antigéniques localisées dans la paroi. On met en évidence le polysaccharide de paroi par la méthode issue de la méthode de référence de Lancefield (étude du polyside C). Il s'agit d'une technique de sérogroupage rapide où l'antigène est extrait par voie enzymatique avec visualisation de la réaction anticorps-antigène par agglutination de particules de latex sensibilisées. Le SBHA possède l'antigène du groupe A de Lancefield.

d) Facteurs de virulence

Streptococcus pyogenes est responsable d'infections bénignes comme l'angine mais peut aussi être à l'origine d'infections invasives très sévères voire mortelles. Cette variété d'expressions cliniques résulte d'une interaction complexe entre les facteurs de pathogénicité de la bactérie et le système immunitaire de l'hôte (tableau I).

Tableau I : Manifestations cliniques dues à *Streptococcus pyogenes* (10)

Infections suppurées	
Infections focales superficielles <ul style="list-style-type: none"> - Pharyngite aiguë - Infections cutanées : <ul style="list-style-type: none"> o Impétigo ou pyodermite superficielle o Surinfection de plaie ou de vésicule de varicelle o Autre cellulites superficielles - Otite - Vulvo-vaginite - Conjonctivite - Autres foyers superficiels 	Infections invasives <ul style="list-style-type: none"> - Septicémie - Érysipèle - Dermo-hypodermite nécrosante - Fièvre puerpérale et endométrite - Pneumopathie et pleurésie purulente - Arthrite septique et ostéomyélite - Méningite - Péritonite - Endocardite - Autres suppurations profondes
Manifestations toxiques	
<ul style="list-style-type: none"> - Scarlatine - Toxi-infection alimentaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de choc toxique streptococcique
Syndromes post-streptococciques	
<ul style="list-style-type: none"> - Rhumatisme articulaire aigu - Glomérulonéphrite aiguë - Syndromes neurologiques 	

La pathogénicité d'une bactérie est sa capacité à provoquer une infection, c'est sa virulence. Elle repose sur plusieurs facteurs, à deux niveaux :

- Ceux favorisant la colonisation et l'invasion
- Ceux entraînant directement des dommages : les toxines bactériennes

Nous allons étudier les facteurs anti-phagocytaires, les toxines et les facteurs d'invasion tissulaire de la bactérie.

i) Facteurs anti-phagocytaires

Les facteurs anti-phagocytaires sont représentés par la capsule et la protéine M de surface. La capsule faite d'acide hyaluronique constitue la formation la plus externe de la bactérie. Elle recouvre la paroi qui forme une enveloppe rigide au-dessus de la membrane cytoplasmique (figure 3). Les structures de la paroi comprennent de l'intérieur vers l'extérieur :

- La couche de peptidoglycane
- Le polyside C, situé entre la couche de peptidoglycane et la couche protéique externe, détermine le groupe A de Lancefield
- La couche protéique externe constituée de la protéine M, protéine T et protéine R

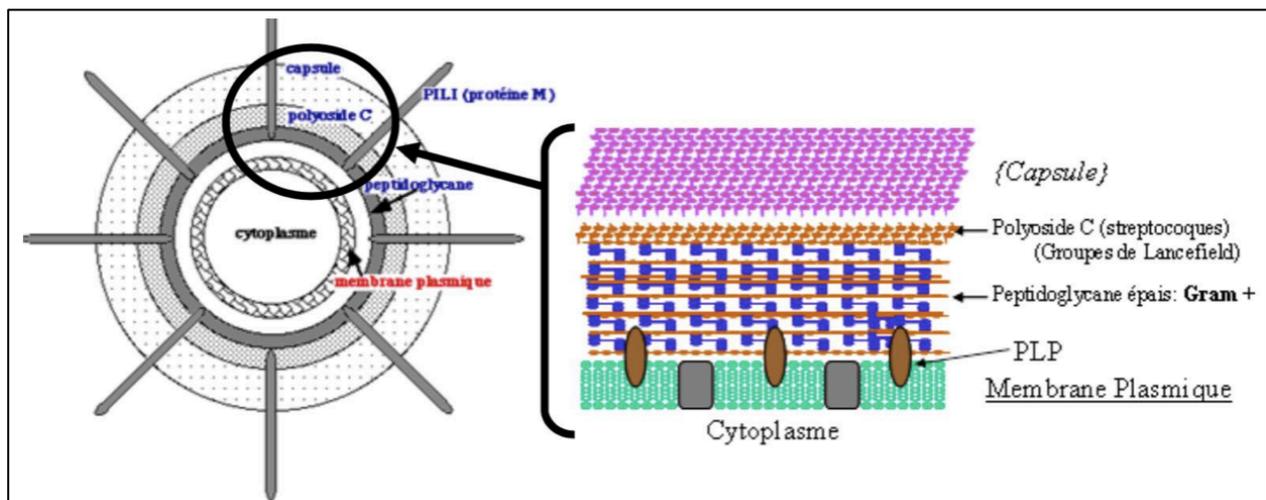


Figure 3 : Représentation schématique de *Streptococcus pyogenes* (11)

La capsule et la protéine M jouent un rôle important dans les phénomènes d'adhérence à la cible et la protection contre la phagocytose. En effet, la capsule reconnaît le récepteur CD44 présent à la surface des cellules épithéliales ce qui induit un réarrangement du cytosquelette de ces cellules. Ce phénomène permet d'espacer les jonctions intercellulaires favorisant ainsi la pénétration tissulaire de la bactérie (12).

La protéine M a été largement étudiée, elle constitue l'élément central de la pathogénicité du streptocoque. La protéine M est constituée de 2 chaînes peptidiques surenroulées formant une tige centrale hélicoïdale dont l'extrémité N-terminale présente une grande variété antigénique (figure 4) (14). Traditionnellement, les streptocoques du groupe A ont été classés en fonction de leur protéine M (sérotypage) grâce à une technique sérologique. Il s'agit de tests de sérotypage de la protéine M. Le principe est basé sur la mise en évidence d'une réaction spécifique entre un anticorps présent dans un sérum test et un antigène, la protéine M, porté par le streptocoque.

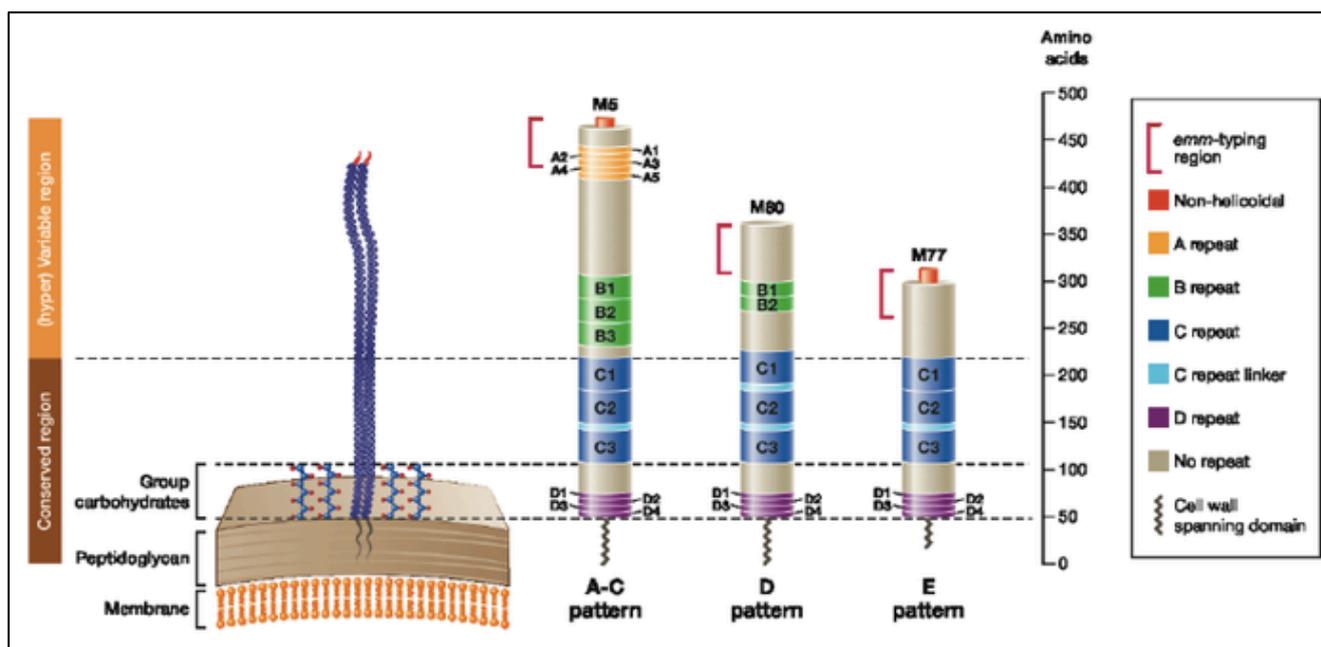


Figure 4 : Représentation de la protéine M du streptocoque (13)

Actuellement, le sérotypage des SBHA par la protéine M a été remplacé par une technique plus précise et plus rapide. La méthode de typage repose sur l'extrémité 5' de la séquence du gène *emm* qui code pour la région hypervariable de l'extrémité N-terminale de la protéine M (15). On parle désormais de génotypage du gène *emm* et de différents génotypes *emm* pour classer les souches. A ce jour, plus de 200 types de gènes *emm* différents ont été définis (16). Ce nombre important de gènes *emm* signifie que l'immunisation contre un streptocoque, par exemple à l'occasion d'une angine due à une souche de streptocoque de type *emm1*, ne protège pas contre la réinfection par une souche de streptocoque d'un autre génotype. Les types *emm* les plus répandus associés aux infections invasives en Europe sont *emm1*, *emm28* et *emm89* (17), avec une distribution variable dans le monde. La protéine M est un marqueur épidémiologique.

Il a été démontré que les souches de SBHA utilisent les protéines M pour leur adhésion et leur internalisation dans les cellules épithéliales et les kératinocytes (18). La protéine M joue aussi un rôle majeur dans l'inhibition de la phagocytose. Elle se lie au facteur H et au fibrinogène qui inhibent l'activation de la voie alterne du complément (14). Ces liaisons réduisent la quantité de C3b qui participe à l'opsonisation de la bactérie.

En raison du nombre important de décès dus au SBHA chaque année, estimé à plus de 500 000 morts dans le monde (19), les scientifiques cherchent à mettre au point un vaccin. Il existe un certain nombre de vaccins candidats prometteurs basés sur la protéine M qui est immunogène. Le plus avancé, en phase II d'essai clinique, est le vaccin à 26 valences StreptAvax® (20, 21).

ii) Toxines bactériennes

Différentes toxines sont élaborées par le SHBA, on distingue les streptolysines O et S et les exotoxines érythrogènes (figure 5). La streptolysine O (O pour « oxygen-labile ») s'insère dans les membranes en se liant au cholestérol pour former des pores. De cette manière la streptolysine O lyse les hématies, les leucocytes et les plaquettes. C'est une hémolysine cytotoxique qui peut entraîner la production d'anticorps antistreptolysine O ou ASLO. La streptolysine S est aussi une hémolysine cytotoxique mais non immunogène. Ces deux toxines sont responsables du caractère bêta-hémolytique du SBHA sur gélose au sang.

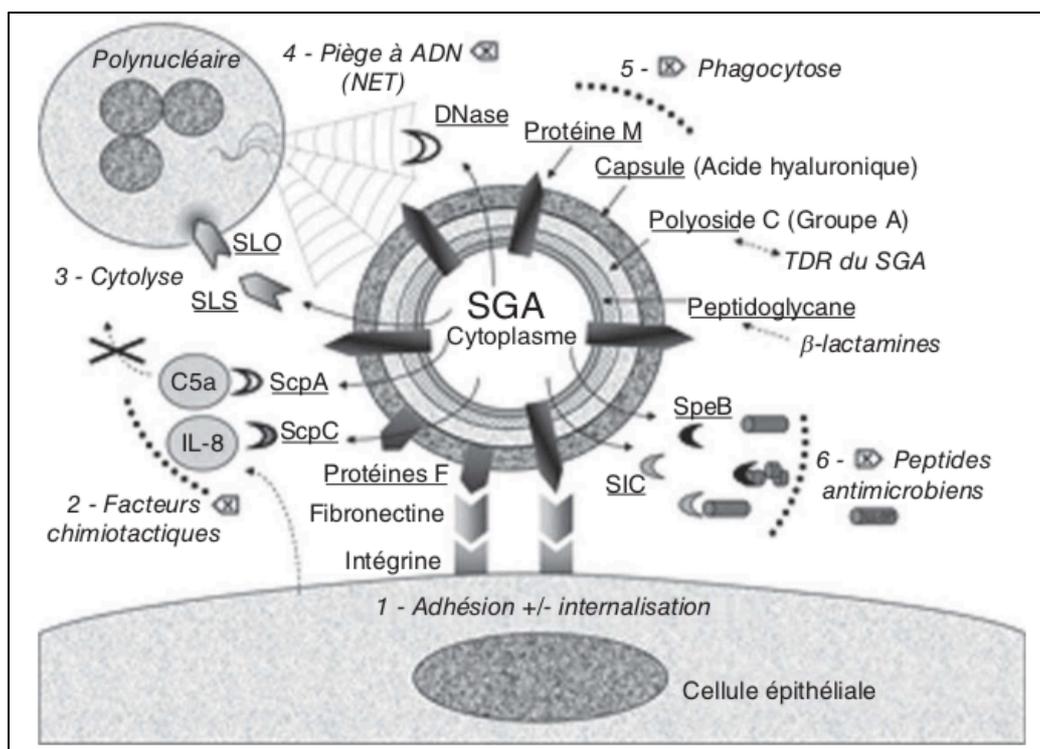


Figure 5 : Représentation du SBHA et de son interaction avec l'environnement (22)

Les exotoxines érythrogènes A, B et C (ou exotoxines pyrogènes streptococciques Spe A, SpeB ou SpeC) sont sécrétées par certaines souches. Elles sont responsables de l'éruption cutanée qui apparaît dans la scarlatine. Les toxines A et C constituent une famille de super-antigènes. Les super-antigènes sont un groupe de molécules capables de provoquer une activation polyclonale des lymphocytes T. L'activation de ces lymphocytes T induit une libération massive de cytokines par le système immunitaire, provoquant la survenue d'un choc toxique. L'ensemble de ces facteurs est récapitulé sur la figure 5.

iii) Facteurs d'invasion tissulaire

Le SBHA produit plusieurs enzymes impliquées dans la diffusion du streptocoque. Elles sont capables de détruire le tissu conjonctif et les cellules ou d'inhiber la coagulation ce qui favorise l'invasion tissulaire. Les enzymes principales sont la streptokinase, la hyaluronidase, la protéase SpeB, la streptodornase et une DNase.

La streptokinase clive un précurseur de l'activateur du plasminogène pour le rendre actif. Le plasminogène est alors converti en plasmine, une enzyme fibrinolytique, qui permet la lyse des caillots sanguins produits par l'hôte pour confiner l'infection. La streptokinase peut ainsi éliminer les barrières de fibrine se trouvant sur le chemin des streptocoques envahisseurs. De par son mécanisme d'action, cette enzyme a trouvé sa place comme thrombolytique (Streptase®) dans le traitement des thromboses artérielles ou veineuses.

Deux facteurs bactériens interviennent dans la dégradation du tissu conjonctif. Le premier est la hyaluronidase qui détruit l'acide hyaluronique, substance de base du tissu conjonctif. Le second est la protéase multifonctionnelle SpeB qui clive la fibronectine et la vitronectine d'une part, et active les métalloprotéases humaines (MMP) d'autre part, entraînant ainsi la dégradation du collagène (22).

La streptodornase agit comme une désoxyribonucléase hydrolysant les nucléoprotéines du pus qu'elle est capable de fluidifier. Le SBHA sécrète aussi une DNase possédant la même action. La streptodornase a la capacité d'induire la sécrétion par l'organisme d'anticorps lui correspondant, les antistreptodornases.

Le dosage des antistreptodornases dans le sérum sanguin, au même titre que celui des antistreptolysines, a été beaucoup utilisé autrefois pour suivre l'évolution des infections post-streptococciques.

I.2.2.2 Autres bactéries

D'autres germes peuvent être exceptionnellement impliqués, en particulier d'autres streptocoques β -hémolytique (C et G), *Neisseria gonorrhoeae* ou *Corynebacterium diphtheriae* (4). L'association fuso-spirillaire est également connue pour être la cause d'angine. Ces autres causes d'angine bactérienne doivent être évoquées devant un contexte épidémiologique, clinique ou évolutif particulier.

I.3 Formes cliniques

Une angine peut être responsable d'aspects cliniques variés. La classification des angines est réalisée sur l'aspect de l'oropharynx. On distingue ainsi cinq types d'angines (23).

I.3.1 Angines rouges (ou érythémateuses)

Les angines rouges sont les plus fréquentes. Les amygdales sont tuméfiées et rouges (figure 6). D'autres symptômes cliniques peuvent être associés, tel qu'un œdème de la luette (uvulite) et des piliers amygdaliens.



Figure 6 : Angine érythémateuse (24)

L'angine érythémateuse est l'aspect le plus souvent retrouvé dans la scarlatine. La scarlatine est une maladie due au SBHA associant une forte fièvre, une angine et une éruption cutanée. Au cours de cette infection, la langue prend un aspect caractéristique, elle est d'abord recouverte d'un enduit blanc épais (langue saburrale) puis prend une couleur rouge framboisée les jours suivants. Elle survient principalement chez les enfants de 5 à 10 ans.

1.3.2 Angines blanches (ou érythémato-pultacées)

Les angines blanches diffèrent des précédentes uniquement par la présence d'un enduit blanchâtre punctiforme (dit exsudat pultacé), plus ou moins abondant, facilement décollable de la surface amygdalienne (figure 7).



Figure 7 : Angine érythémato-pultacée (24)

1.3.3 Angines pseudomembraneuses (ou à fausses membranes)

Les amygdales sont recouvertes de fausses membranes, c'est-à-dire de plaques blanchâtres confluentes (figure 8). Elles sont nacrées, extensives et pouvant déborder la région amygdalienne, le voile et ses piliers. Cette forme clinique doit attirer l'attention du praticien, deux causes doivent être systématiquement recherchées.



Figure 8 : Angine pseudo-membraneuse (24)

Il faut penser dans un premier temps à la mononucléose infectieuse. Elle est due au virus d'Epstein-Barr et se caractérise par une angine, une forte asthénie, une polyadénopathie et un syndrome mononucléosique. Les fausses membranes sont peu adhérentes, non confluentes et ne dépassent pas les loges amygdaliennes. Le diagnostic est confirmé par un MNI test. Le traitement est symptomatique.

L'autre étiologie est la diphtérie qui est une pathologie grave due au bacille *Corynebacterium diphtheriae*. Suite à la vaccination obligatoire, elle est devenue exceptionnelle en France. En effet, 24 cas d'infections à *C. diphtheriae* importées ont été déclarés entre 2002 et 2018 (25). Il faut cependant toujours y penser devant une angine pseudo-membraneuse avec pâleur et asthénie inhabituelles. Les fausses membranes sont très adhérentes, confluentes et dépassent largement les amygdales palatines. Le traitement doit être débuté en urgence par sérothérapie et antibiothérapie.

I.3.4 Angines vésiculeuses

Les angines vésiculeuses sont caractérisées par la présence de petites vésicules sur une muqueuse inflammatoire au niveau des amygdales et des piliers (figure 9). Elles sont toujours virales. L'angine herpétique, provoquée par le virus *Herpes simplex*, en est un exemple. Les petites vésicules vont finir par se rompre et se transformer en ulcérations (érosions entourées d'un halo inflammatoire).



Figure 9 : Angine vésiculeuse herpétique (24)

I.3.5 Angines ulcéreuses et nécrotiques

L'angine ulcéro-nécrotique est un type d'angine particulier qui laisse apparaître des amygdales ulcérées, creusées (figure 10). En fonction des symptômes, elle laissera suspecter des maladies sous-jacentes telles que la syphilis, des hémopathies ou des épithéliomas. La plus fréquente est l'angine de Vincent. Elle est favorisée par une mauvaise hygiène bucco-dentaire et touche surtout l'adulte. Elle est due à une association de deux bactéries : *Treponema vincentii* (spirochète) et *Fusobacterium necrophorum* (anaérobie). On parle d'association fuso-spirillaire. Un prélèvement bactérien de la gorge objective l'association fuso-spirillaire à l'examen direct. Le traitement repose sur une antibiothérapie. Il est nécessaire de prévoir une consultation dentaire.



Figure 10 : Angine ulcéro-nécrotique (24)

1.4 Diagnostic

1.4.1 Score clinique de Centor

Devant les limites du diagnostic clinique, plusieurs auteurs ont tenté de valider des scores cliniques prédictifs d'angine à streptocoque. Le premier à avoir vu le jour est le score de Centor en 1981 (26). Les quatre critères de Centor ont été déterminés dans une étude sur un petit groupe d'adultes qui s'étaient présentés aux urgences pour un mal de gorge.

Les quatre items cliniques sont :

- Fièvre > 38°C
- Présence d'exsudat
- Présence d'adénopathies cervicales douloureuses
- Absence de toux

Chez l'adulte, la sensibilité du score de Centor est faible. Il est seulement de 56% pour un score 4, il tombe à 32% pour un score 3.

1.4.2 Score clinique de Mac Isaac

En 1998, un nouveau score est proposé par Mac Isaac (27). Les données de ce nouveau score sont les mêmes que celle de Centor, à la différence qu'un 5^{ème} item a été ajouté (tableau II). Il s'agit de l'item « âge » qui permet de prendre en compte la probabilité *a priori* d'infection à SBHA (plus fréquente chez les enfants). Le score de Mac Isaac attribue un point de plus pour les enfants âgés de moins de 15 ans et un point de moins pour les personnes de plus de 45 ans.

Tableau II : Les cinq items du score clinique de Mac Isaac (27)

Score de Mac Isaac	Point
Température > 38°C	1
Absence de toux	1
Adénopathie(s) cervicale(s) antérieure(s) douloureuse(s)	1
Augmentation de volume ou exsudat amygdalien	1
Âge :	
- < 15 ans	1
- 15 à 44 ans	0
- > 45 ans	-1

En France, la valeur du score de Mac Isaac détermine si l'on doit pratiquer un TROD chez l'adulte (4). Les patients ayant un score de Mac Isaac < 2 ont au maximum une probabilité d'infection à SBHA de 5%. Un tel score, chez l'adulte, permet de décider de ne pas faire de TROD. Aucun signe ou score clinique n'a de valeur prédictive positive ou négative suffisante pour affirmer l'origine streptococcique de l'angine. Seuls les tests de confirmation microbiologique peuvent le confirmer.

I.4.3 Diagnostic microbiologique

Deux techniques permettent de confirmer la présence de SBHA sur un prélèvement pharyngé : la mise en culture du prélèvement pharyngé et la pratique de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD). La qualité de réalisation du prélèvement pharyngé est essentielle, elle conditionne la performance de ces techniques de diagnostic.

I.4.3.1 Mise en culture

La culture du prélèvement pharyngé est la méthode biologique de référence. Les techniques de culture classique (gélose au sang, sans inhibiteur, incubée 24h à 37°C) ont une sensibilité et une spécificité de 90 à 95% (4).

Le prélèvement doit être réalisé avant toute antibiothérapie. Le médecin réalise un écouvillonnage des amygdales du patient, en évitant de toucher la langue ou la face interne des joues. Le prélèvement est envoyé au laboratoire, où il est mis en culture et analysé. Le résultat est obtenu dans un délai de 1 à 2 jours.

La mise en culture est très peu réalisée en pratique en France. Elle est recommandée lorsque l'on souhaite connaître la résistance aux macrolides sur les données de l'antibiogramme.

1.4.3.2 Test rapide d'identification

Le test rapide d'orientation diagnostique (TROD) utilisé pour les angines est un kit de détection qui permet de confirmer en quelques minutes la présence ou non du SBHA. Le test est détaillé dans la seconde partie de la thèse.

1.5 Complications

Si l'évolution des angines virales est toujours simple, il n'en va pas de même des angines à SBHA qui peuvent parfois entraîner des complications de deux types : locales, liées à la diffusion de l'infection, et générales, dues à une réaction inflammatoire de l'organisme (syndromes post-streptococciques).

1.5.1 Complications loco-régionales

Les complications suppuratives locorégionales sont représentées essentiellement par le phlegmon péri-amygdalien, mais aussi l'adénite cervicale suppurative (adénophlegmon latéro-cervical), l'abcès rétropharyngé et la cellulite cervicale (28). Depuis les années 1950, leur fréquence a fortement baissé. Ces complications sont devenues rares dans les pays industrialisés.

1.5.2 Complications post-streptococciques

1.5.2.1 Rhumatisme articulaire aigu

Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) est un syndrome auto-immun qui se développe 2 à 3 semaines environ après le début d'une infection à SBHA non traitée. Le tableau clinique est variable, il peut associer des atteintes cardiaques (cardite), articulaires (arthrite, arthralgies), cutanées (érythème marginé, nodules sous-cutanés) et neurologiques (chorée de Sydenham). Il peut se compliquer à moyen ou long terme d'une atteinte des valves cardiaques (29). Près de 33 millions de personnes souffrent d'une maladie rhumatismale cardiaque dans le monde, causant plus de 300 000 morts par an (30).

Au niveau mondial, environ 500 000 nouveaux cas de RAA sont diagnostiqués chaque année (19). Toujours fréquent dans les pays en voie de développement, le RAA est aujourd'hui exceptionnel en France. En effet, une enquête hospitalière rétrospective réalisée auprès des services de pédiatrie il y a plus de 20 ans en France, de 1995 à 1997, a révélé 32 cas, soit 10 cas par an (31). Cependant, 12 sur 32 patients n'avaient pas eu de signes d'angine. La survenue d'une angine avant le développement d'un RAA est donc inconstante.

Bien que le risque de développer un RAA soit faible en France, l'ANSM recommande le traitement par antibiotiques de toutes les angines documentées à SBHA en raison de la potentielle gravité de ce syndrome.

1.5.2.1 Glomérulonéphrite aiguë

La glomérulonéphrite aiguë (GNA) peut être d'origine primitive (idiopathique) ou infectieuse, on s'intéresse dans notre cas à la GNA post-streptococcique. Son incidence a diminué dans le monde entier, en particulier dans les pays développés où elle est maintenant rare et se limite aux patients adultes immunodéprimés. Dans les pays en voie de développement, l'incidence annuelle est de 9 cas pour 100 000 habitants (32).

La GNA post-streptococcique survient en moyenne 10 jours après une infection à SBHA, cutanée ou ORL (oto-rhino-laryngologie), principalement chez les enfants et les jeunes adultes. Le streptocoque agit sur le rein à partir du foyer pharyngé. Il y a formation de complexes immuns qui précipitent au niveau des glomérules rénaux. La clinique associe un œdème, une hématurie macroscopique et une hypertension artérielle. A terme le patient peut développer une insuffisance rénale chronique, d'où la nécessité de faire de la prévention et de traiter les infections à SBHA.

1.6 Traitements

1.6.1 Antibiothérapie

Les antibiotiques sont inutiles dans la majorité des angines qui sont d'origine virale. Un traitement par antibiotique est uniquement nécessaire chez les patients atteints d'angine à SBHA. De ce fait, la décision de traitement antibiotique des angines repose sur l'utilisation des TROD du streptocoque du groupe A : un TROD positif justifie la prescription d'antibiotique, un TROD négatif impliquant la non prescription.

Lorsque l'antibiothérapie s'avère nécessaire, elle concerne les adultes et les enfants de plus de 3 ans. Avant 3 ans, on considère que les angines sont rares et le plus souvent d'origine virale, on ne réalise donc pas de TROD. A l'heure actuelle, pour le traitement des angines à SBHA, on suit les recommandations de bonne pratique datant de 2011 (4). Devant une angine érythémateuse ou érythémato-pultacée le professionnel de santé doit pratiquer un TROD chez les enfants de plus de 3 ans et les adultes ayant un score de Mac-Isaac ≥ 2 . Un TROD négatif ne justifie pas de contrôle supplémentaire par culture, ni de traitement antibiotique. Seul un TROD positif confirme l'étiologie à SBHA et justifie du schéma antibiotique proposé ci-après :

1/ En première intention, l'amoxicilline est utilisée par voie orale à la dose de 50 mg/kg par jour en 2 prises chez l'enfant > 3 ans (sans dépasser 2 g par jour) et de 1 g x 2 par jour chez l'adulte. La durée du traitement est de 6 jours.

2/ En cas d'allergie certaine aux pénicillines, sans allergie et/ou contre-indication aux céphalosporines, sont utilisées par voie orale les céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} génération :

- Chez l'enfant : cefpodoxime proxétel
- Chez l'adulte : céfuroxime axétel ou céfotiam hexétel ou cefpodoxime proxétel

3/ En cas de contre-indication aux β -lactamines, 3 molécules de la classe des macrolides sont utilisées par voie orale : josamycine, clarithromycine ou azithromycine.

Les posologies de chaque molécule sont résumées dans le tableau III (33).

Tableau III : Posologies recommandées dans le traitement d'une angine à SBHA (33)

1^{ère} intention	Adulte : amoxicilline 1 g x 2/j pendant 6 jours
	Enfant : amoxicilline 50 mg/kg/j en 2 prises pendant 6 jours
Allergie aux pénicillines	Adulte : <ul style="list-style-type: none"> - Céfuroxime axétel : 250 mg x 2/j pendant 4 jours - Céfotiam hexétel : 200 mg x 2/j pendant 5 jours - Cefpodoxime proxétel : 100 mg x 2/j pendant 5 jours
	Enfant : cefpodoxime proxétel 8 mg/kg/j en 2 prises pendant 5 jours (sans dépasser 200 mg/j)
Contre-indication aux β-lactamines	Adulte : <ul style="list-style-type: none"> - Josamycine : 1 g x 2/j pendant 5 jours - Clarithromycine : 250 mg x 2/j pendant 5 jours

	- Azithromycine : 500 mg en une prise/j pendant 3 jours
	Enfant :
	- Josamycine : 50 mg/kg/j en 2 prises pendant 5 jours (sans dépasser 2g/j)
	- Clarithromycine : 15 mg/kg/j en 2 prises pendant 5 jours (sans dépasser 500 mg/j)
	- Azithromycine : 20 mg/kg/j en 1 prise pendant 3 jours (sans dépasser 500 mg/j)

Les antibiotiques sont utilisés pour prévenir le risque des complications infectieuses locorégionales et post-streptococciques. Ils réduisent également la contagiosité à l'entourage. Certains auteurs avancent que les antibiotiques permettent une accélération de la disparition des symptômes. En effet, selon la revue de Cochrane qui a porté sur l'analyse de la prise en charge de plus de 12 000 angines, les antibiotiques réduisent la durée des symptômes d'un jour en moyenne (34).

I.6.2 Prise en charge symptomatique

Lorsque l'angine est d'origine virale, le traitement repose sur des mesures hygiéno-diététiques et des traitements symptomatiques. Le pharmacien dispose de différents médicaments en vente libre à proposer au patient pour soulager ses symptômes. Si les symptômes s'aggravent ou persistent plus de 5 jours, le patient devra consulter un médecin.

I.6.2.1 Mesures non médicamenteuses

Lorsque la maladie s'installe, des mesures hygiéno-diététiques peuvent immédiatement être instaurées pour limiter les symptômes (35) :

- Ne pas forcer la voix
- Éviter l'exposition aux facteurs irritants (tabac, pollution, poussières...) et la climatisation
- Maintenir un air ambiant humide (humidificateurs ou bol d'eau placé à côté du radiateur) et une température entre 18 et 20°C
- Boire abondamment pour hydrater les muqueuses et prendre des tisanes sucrées au miel pour adoucir la gorge
- Privilégier les aliments liquides, en bouillie ou en purée faciles à avaler
- Couvrir son cou (foulard, écharpe) pour un effet antalgique

L'angine étant une pathologie hivernale fréquente et contagieuse, le pharmacien peut rappeler les règles d'hygiène au patient. Quelques gestes simples permettent de réduire le risque de transmission de la maladie :

- Éviter tout contact physique avec les personnes malades (ne pas serrer les mains, ni les embrasser)
- Aérer quotidiennement le logement
- Se laver régulièrement les mains avec du savon ou une solution hydro alcoolique
- En cas d'éternuement ou de toux, utiliser un mouchoir en papier
- Jeter les mouchoirs usagés dans une poubelle puis se laver les mains.

I.6.2.2 Traitements généraux

a) Fièvre

En cas de fièvre peu élevée (< 38,5°C) des gestes simples peuvent suffire pour soulager le patient : s'hydrater régulièrement (au minimum 1,5 L d'eau par jour), se découvrir, se reposer et aérer son habitation. Si la fièvre est mal supportée, un antipyrétique peut être associé à ces mesures physiques. Le paracétamol est la molécule de référence contre la fièvre. Chez l'enfant la dose est de 60 mg/kg/24h en 4 à 6 prises. Chez l'adulte il est utilisé à la dose de 500 mg à 1 g, toutes les 6 heures sans dépasser 4 g par jour.

b) Douleur

La plainte principale est la douleur au niveau de la gorge. Pour soulager le patient, le pharmacien peut proposer un antidouleur d'action systémique associé à un traitement local. En effet, les angines font partie des infections ORL courantes les plus douloureuses justifiant un traitement antalgique par le paracétamol.

Lorsque la douleur ne cède pas sous paracétamol, l'alternative sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont l'ibuprofène fait partie. Une méta-analyse de 2015 a analysé les résultats de 16 revues et 4 méta-analyses comparant l'efficacité antalgique de l'ibuprofène et du paracétamol dans des situations de douleur élevée (douleur post-opératoire, migraine, maux de dos...) chez l'adulte ou chez l'enfant (36). Elle a conclu à la supériorité de l'ibuprofène pour le traitement de la douleur.

Cependant, l'utilisation d'un AINS n'est pas recommandée en cas d'angine bactérienne. En effet, ils sont mis en cause dans l'augmentation de cas de phlegmons correspondant à un abcès des amygdales. Une étude épidémiologique réalisée en 2017 a permis de démontrer que les patients ayant pris un AINS ont eu deux fois plus de phlegmons (1 phlegmon pour 1 158 angines) tandis que ceux ayant pris un corticoïde ont eu trois fois plus de phlegmons (1 phlegmon pour 824 angines). Les résultats ont été obtenus après l'analyse de 105 802 angines chez environ 68 000 patients de 1995 à 2010 avec 48 cas de phlegmons recensés (37).

Plus récemment en 2019, les centres régionaux de pharmacovigilance de Tours et Marseille ont publié un rapport présentant les résultats d'une enquête sur le risque de complication infectieuse grave associé à la prise d'un AINS, l'ibuprofène ou le kétoprofène, chez l'adulte et l'enfant (38). Parmi les 337 cas d'infection invasive grave notifiés avec l'ibuprofène, 34 (soit 10%) sont des infections ORL compliquées. L'ibuprofène a été pris 4 fois dans un contexte d'angine. Les germes impliqués sont essentiellement des streptocoques du groupe A ou des pneumocoques. Ces complications ont été observées après de très courtes durée de traitement (2 à 3 jours), y compris lorsque la prise d'AINS était associée à une antibiothérapie. Ce rapport met de nouveau en lumière le risque rare, mais potentiellement grave, de flambée d'une infection bactérienne sous-jacente en cas de prise d'un AINS.

Suite à ce rapport, l'ANSM a rédigé un point d'information rappelant les règles d'utilisation et de bon usage des AINS (39) :

« 1. De privilégier l'utilisation du paracétamol en cas de douleur et/ou de fièvre, notamment dans un contexte d'infection courante comme une angine, une rhinopharyngite, une otite, une toux, une infection pulmonaire, une lésion cutanée ou la varicelle, en particulier en automédication.

2. Les règles du bon usage des AINS en cas de douleur et/ou fièvre :

- *Prescrire et utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte*
- *Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes*
- *Éviter les AINS en cas de varicelle*
- *Ne pas prolonger le traitement au-delà de 3 jours en cas de fièvre ou 5 jours si douleur*
- *Ne pas prendre deux médicaments AINS en même temps. »*

On peut ajouter que, contrairement au paracétamol, les AINS présentent de nombreuses contre-indications. Ils ne doivent pas être utilisés en cas de :

- Antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectivés)
- Antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS
- Ulcère gastro-duodéal évolutif
- Insuffisance hépatocellulaire sévère
- Insuffisance cardiaque ou insuffisance rénale grave
- Grossesse à partir du 6^{ème} mois.

Malgré le fait qu'il existe de nombreuses précautions et contre-indications d'emplois des AINS, l'ibuprofène est la deuxième substance active la plus vendue en ville, derrière le paracétamol (40). L'ANSM a étudié, sur une période de 10 ans, l'évolution des ventes d'antalgiques non opioïdes (paracétamol et ibuprofène) en France. Entre 2005 et 2016 la consommation de paracétamol a augmenté de 53% tandis que la consommation d'ibuprofène est restée stable sur cette période (41). Le pharmacien doit rester prudent face à une demande d'antalgique au comptoir. Il est le garant de la sécurité sanitaire de ses patients.

I.6.2.3 Traitements locaux

Les médicaments contre le mal de gorge par voie locale se présentent sous forme de pastilles ou comprimés à sucer, de collutoires ou de sirops. Les pastilles libèrent progressivement les principes actifs avec une activation de la production de salive contenant du lysozyme, un anti-infectieux, qui aide à combattre l'infection. Elles sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 6 ans. Les collutoires permettent une meilleure imprégnation de la muqueuse pharyngée et des amygdales procurant un soulagement très rapide avec une durée d'action plus courte. Ils ne doivent pas être utilisés avant 30 mois (risque de laryngospasme). Les sirops sont quant à eux une présentation particulièrement adaptée chez l'enfant à partir de 6 mois.

Ces traitements revendiquent trois actions principales : antiseptiques, anesthésiques et anti-inflammatoires, c'est-à-dire lutte contre l'infection, la douleur et l'inflammation. Par leur mécanisme d'action, les anesthésiques locaux peuvent provoquer des troubles de la déglutition. Ils doivent être pris à distance des repas et de la prise de boissons afin d'éviter le risque de fausses routes, notamment chez la personne âgée.

Quelques exemples de principes actifs et spécialités qui en contiennent sont présentés dans le tableau IV (la liste n'est pas exhaustive) (42).

Tableau IV : Spécialités indiquées dans le traitement des maux de gorge (42)

Nom commercial	Composition	Action
LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE® (pastilles)	Cétylpyridinium	Antiseptique
	Lysozyme	Enzyme à visée anti-inflammatoire
DRILL MAUX DE GORGE® (pastilles)	Chlorhexidine	Antiseptique
	Tétracaïne	Anesthésique
STREPSILS LIDOCAÏNE® (pastilles)	Lidocaïne	Anesthésique
	Alcool dichlorobenzyle	Antiseptique
	Amylmétacrésol	Antiseptique
HUMEX MAL DE GORGE® (pastilles)	Lidocaïne	Anesthésique
	Alcool dichlorobenzyle	Antiseptique
	Amylmétacrésol	Antiseptique
COLLUDOL® (collutoire)	Hexamidine	Antiseptique
	Lidocaïne	Anesthésique
HEXASPRAY® (collutoire)	Biclotymol	Antiseptique
MAXILASE MAUX DE GORGE® (sirop)	Alpha-amylase	Enzyme à visée anti-inflammatoire

Les pastilles à sucer contenant du flurbiprofène (AINS), soit les spécialités STREFEN® 8,75 mg et ses génériques, ne peuvent plus être délivrées par le pharmacien sans ordonnance établie par un médecin selon un arrêté du 20 mai 2019 (43). En effet, suite à la publication par l'ANSM d'un point d'information concernant les AINS et les complications infectieuses graves (39), ces spécialités figurent désormais sur la liste II des substances vénéneuses.

Cependant, les traitements locaux n'ont pas clairement démontré leur efficacité et certains d'entre eux semblent avoir une balance bénéfico-risque défavorable. Par exemple, l'alpha-amylase contenu dans les spécialités MAXILASE® a fait l'objet de 474 déclarations d'effets indésirables (manifestations cutanées ou allergiques) en France entre 1985 et 2017 (44). Un tiers des cas concernait des enfants et la moitié étaient des cas graves.

I.6.3 Prise en charge chirurgicale

Un traitement chirurgical peut être proposé en cas d'angines aiguës récurrentes ou chroniques, il s'agit de l'amygdalectomie ou ablation des amygdales. Cette opération consiste à enlever totalement ou partiellement les amygdales palatines. Les seuils de fréquence de survenue d'angines retenus pour être éligibles à l'opération sont les suivants (45) :

- Angine aiguë récurrente définie par l'existence d'au moins 3 épisodes infectieux par an pendant 3 ans ou 5 épisodes par an sur 2 ans
- Angine chronique avec des signes inflammatoires locaux et régionaux persistant 3 mois ou plus et ne répondant pas à un traitement médical bien conduit et bien suivi

La majorité des amygdalectomies sont pratiquées chez l'enfant. Le nombre d'interventions a été diminué par deux en moins de 10 ans : 68 000 actes ont été réalisés chez l'enfant de moins de 18 ans en 2002 contre 35 000 en 2010 (46). Cette diminution est en partie expliquée par le fait que l'opération n'est pas sans risque, la complication majeure est l'hémorragie qui conduit au décès dans un cas sur 50 000. Face à ce risque, l'amygdalectomie réalisée suite à des angines récurrentes ne représente que 20% des opérations. La majorité des opérations (80%) sont réalisées suite à une hypertrophie qui obstrue les voies respiratoires.

PARTIE II : TROD ANGINE

II. TROD ANGINE

II.1 Le TROD angine pour lutter contre l'antibiorésistance

II.1.1 L'antibiorésistance

II.1.1.1 Définition de l'antibiorésistance

Les antibiotiques constituent une découverte capitale de la médecine, ils ont en effet permis un important recul de la mortalité liée aux maladies infectieuses (47). Cependant, leur utilisation massive et abusive entraîne l'apparition de bactéries résistantes à certains antibiotiques, ce phénomène diminue voire annule l'action des antibiotiques censés les combattre (48).

L'antibiorésistance désigne donc le fait qu'une bactérie se transforme et développe des mécanismes de défense face aux antibiotiques. Cette résistance peut résulter d'une mutation génétique sur le chromosome bactérien ou bien de l'acquisition d'un gène de résistance provenant d'une autre bactérie, en général par l'intermédiaire d'un plasmide. Ces plasmides peuvent porter plusieurs gènes de résistance, et sont transférés d'une bactérie à l'autre par des mécanismes de conjugaison (47).

Les antibiotiques agissent non seulement sur les bactéries pathogènes mais également celles qui sont non-pathogènes et qui constituent le microbiome de l'homme. Les bactéries qui survivent aux antibiotiques vont se multiplier, on parle de pression de sélection. En se multipliant, les bactéries vont transmettre leur résistance aux antibiotiques à leur descendance (48).

II.1.1.2 Causes principales de l'antibiorésistance

Les principales causes de résistance aux antibiotiques en santé humaine sont les prescriptions excessives et abusives (55). Les bactéries devenues résistantes suite à une mauvaise utilisation d'antibiotiques rendent les infections plus difficiles à traiter. Cela est particulièrement le cas lorsque les bactéries sont résistantes à plusieurs antibiotiques, on les appelle les bactéries multi-résistantes (BMR). Dans des cas encore rares, une bactérie peut être résistante à tous les antibiotiques, il s'agit d'une bactérie pan-résistante ou toto-résistante (47).

L'antibiorésistance existe depuis plusieurs décennies. Par exemple, les premières résistances à la pénicilline sont apparues en 1940, il faut néanmoins attendre les années 1970 pour voir apparaître les premières BMR. Cependant, le phénomène s'accélère dans les années 2000 avec l'apparition des bactéries hautement résistantes (BHRe) (48). Il s'agit également d'un phénomène global qui touche tous les pays du monde, mais le niveau d'antibiorésistance peut grandement varier d'un pays à l'autre selon son niveau de consommation d'antibiotiques (47).

L'antibiorésistance ne se limite pas au domaine de la santé humaine. En effet, les bactéries résistantes sont aussi présentes chez les animaux et dans l'environnement. Plus de la moitié des antibiotiques produits dans le monde entier sont destinés aux animaux d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (47). Aux États-Unis les éleveurs ont recours aux antibiotiques en dehors de l'usage thérapeutique pour accélérer la croissance des animaux, cette pratique a été interdite en Europe en 2006. La surconsommation d'antibiotiques dans les élevages a pour conséquence l'apparition de bactéries résistantes qui se transmettent à l'homme soit directement soit via la chaîne alimentaire (50).

Au niveau de l'environnement, la contamination par les antibiotiques est due au fait que les hommes et animaux rejettent une partie des antibiotiques consommés par le biais de leurs déjections (50). Les eaux sont donc contaminées par les résidus d'antibiotiques ainsi que les bactéries résistantes par le biais des stations d'épurations urbaines. Par exemple, la ville de Paris rejette dans ses eaux usées entre 40 et 100mg de bactéries par litre avec une proportion de bactéries résistantes estimée entre 30 et 50% (54). Les eaux sont également contaminées par les usines de fabrication des antibiotiques. En Inde dans la région d'Hyderabad où sont concentrées 150 industriels pharmaceutiques, on retrouve des concentrations d'antibiotiques pouvant s'élever à 30 mg par litre d'eau alors qu'en Europe elle ne dépasse pas les 10 µg par litre d'eau (59, 60).

II.1.1.3 Lutte contre l'antibiorésistance

Pour limiter l'antibiorésistance, deux leviers d'action sont possibles : la prévention des infections ainsi qu'une meilleure utilisation des antibiotiques (53).

a) La prévention des infections

Chez l'homme, limiter les infections passe par une bonne hygiène des mains ainsi qu'une bonne hygiène alimentaire. La vaccination permet également d'éviter la propagation de certaines maladies infectieuses.

Chez l'animal, les infections peuvent être limitées par une bonne hygiène dans les élevages, la qualité de l'alimentation des animaux ainsi que leur vaccination.

Au niveau de l'environnement, nous pouvons citer le fait de rapporter les antibiotiques périmés ou non utilisés aux pharmaciens plutôt que les jeter dans les toilettes ou à la poubelle comme moyen d'éviter la contamination de l'environnement. La collecte et le traitement des eaux usées a également un rôle majeur à jouer (53). Par exemple, il existe des traitements tertiaires permettant de réduire les bactéries résistantes en sortie de station d'épuration (54).

b) Une meilleure utilisation des antibiotiques

Une meilleure utilisation des antibiotiques passe par plusieurs étapes. Dans un premier temps il faut une bonne indication, c'est-à-dire qu'il faut bien distinguer les infections virales des infections bactériennes pour ne pas traiter une infection virale par antibiotiques. Dans un second temps il faut utiliser le bon antibiotique, en évitant notamment l'utilisation d'antibiotiques à spectre large alors que d'autres antibiotiques à spectre plus étroit peuvent suffire. Enfin, il faut s'assurer de prescrire la bonne dose et que la durée du traitement soit limitée au strict nécessaire (50). Par exemple, il suffirait de diminuer d'une journée la durée moyenne de prescription des pénicillines pour obtenir une baisse de la consommation d'antibiotiques de 8% (51).

II.1.1.4 Les risques humains et économiques liés à l'antibiorésistance

L'antibiorésistance est perçue comme un grave problème de santé publique mondial, elle pourrait d'ici 2050 devenir l'une des principales causes de mortalité dans le monde en provoquant 10 millions de morts par an (48). D'après l'OMS, si aucune mesure pour réduire la consommation d'antibiotiques dans le monde n'est engagée, le monde pourrait s'acheminer vers une ère post-antibiotiques, un grand retour en arrière où les infections qui ont pu être soignées dans le passé pourraient redevenir mortelles (47).

Au niveau mondial, 700 000 personnes meurent chaque année à cause d'infections dues à des bactéries résistantes (50). À l'échelle de l'Europe, 672 000 infections et 33 000 décès seraient attribuables à l'antibiorésistance (58). En France, on estime en 2015 que le nombre d'infections à BMR est de 125 000 pour 5 500 décès chaque année (58).

En plus des pertes humaines, la surconsommation d'antibiotiques ainsi que l'antibiorésistance représentent un coût financier conséquent. Au niveau de l'Union européenne (UE), l'OMS estime que les bactéries multi-résistantes seraient à l'origine de coûts de plus d'1,5 milliards de dollars (US) en termes de perte de productivité et de frais de santé (55). En France, la surconsommation d'antibiotiques entraînerait un surcroît de dépenses de 71 millions d'euros (54).

II.1.1.5 La perception de l'antibiorésistance par les français

Pour évaluer la perception des français sur le sujet de l'antibiorésistance, nous nous basons sur un sondage réalisé par l'IFOP en novembre 2017. À la question « Avez-vous déjà entendu parler de la résistance aux antibiotiques ? », 51% des personnes interrogées ont répondu « Oui, et vous voyez précisément de quoi il s'agit », 36% des personnes sondées ont répondu « Oui, mais vous ne voyez pas bien de quoi il s'agit », les 13% restants n'en ont pas entendu parler. Nous pouvons donc en conclure qu'un français sur deux connaît mal ou pas du tout le phénomène d'antibiorésistance. De plus, la connaissance de l'antibiorésistance augmente avec l'âge et la classe socio-professionnelle (les ouvriers et les employés sont ceux qui ont le plus faible pourcentage de connaissance alors que les cadres et professions intellectuelles supérieures sont ceux qui présentent le plus haut pourcentage de connaissance).

Lorsqu'on demande aux personnes interrogées si elles estiment que le phénomène d'antibiorésistance est plus ou moins préoccupant pour la santé publique, 85% des personnes estiment que le phénomène est préoccupant, le reste est constitué de 7% de personnes qui ne trouvent pas le phénomène préoccupant et 8% qui ne se prononcent pas. Le pourcentage de 85% est constitué de 36% de personnes qui estiment l'antibiorésistance « très préoccupante » et 49% qui l'estiment « plutôt préoccupante » (49).

II.1.2 Zoom sur la consommation d'antibiotiques en France

II.1.2.1 Quelques chiffres sur la situation actuelle de la France

Pour analyser la consommation d'antibiotiques, nous distinguons dans un premier temps la santé humaine et la santé animale. Concernant la santé humaine, nous distinguons la consommation du secteur de ville de celle des établissements de santé.

En 2017, il s'est vendu 1 258 tonnes d'antibiotiques en France ; 60% de ces antibiotiques étaient destinés à la santé humaine et 40% étaient destinés à la santé animale (53). Pour le domaine de la santé humaine 93% de la consommation concerne le secteur de ville et les 7% restants provient des établissements de santé (51). Pour ce qui est de la santé animale, 95% des antibiotiques sont administrés à des animaux d'élevages et les 5% restants sont administrés à des animaux de compagnie (53).

Dans le secteur de ville, l'amoxicilline est l'antibiotique le plus prescrit car il représente 41,4% de la consommation, en seconde position nous retrouvons l'association amoxicilline-acide clavulanique avec 23,8%. Pour ce qui est des établissements de santé, la première place revient à l'amoxicilline-acide clavulanique qui représente 30,9% de la consommation totale, l'amoxicilline seule représente quant à elle 20% des prescriptions (53). Pourtant, l'association amoxicilline-acide clavulanique fait partie de la liste des antibiotiques dits « critiques » publiée par l'ANSM en 2013 (actualisée en 2015). La liste de l'ANSM des antibiotiques « critiques » est composée de deux catégories : les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes et les antibiotiques de dernier recours ; l'amoxicilline-acide clavulanique fait partie de la première catégorie (52). En 2015, la consommation d'antibiotiques « critiques » représentait plus de 37% de la consommation totale d'antibiotiques en France (51).

Pour finir, en 2016, deux prescriptions sur trois d'antibiotiques ont pour origine une affection ORL ou une affection des voies respiratoires basses (51). 76,5% des prescriptions indiquent une durée de traitement comprise entre 5 et 8 jours, la moyenne de durée de traitement se situait ainsi en 2016 à 9,2 jours tandis que la durée médiane était égale à 6 jours (56).

II.1.2.2 Carte des régions en 2015

La consommation d'antibiotiques sur le territoire français n'est pas uniforme. Au sein de la métropole, des chiffres de 2015 révèlent que la région Pays-de-la-Loire est celle où la consommation est la plus faible avec 25,2 DDJ/1000H/J¹ alors que la région Hauts-de-France présente la plus forte consommation avec 32,4 DDJ/1000H/J (figure 11). La consommation des Départements et Régions d'Outre-mer est la plus faible, elle se situe à 19,6 DDJ/1000H/J (51). Ces différences entre les régions peuvent être expliquées par de nombreux facteurs, comme des différences de pyramide des âges, d'espérance de vie, d'état de santé, de taux d'activité etc.

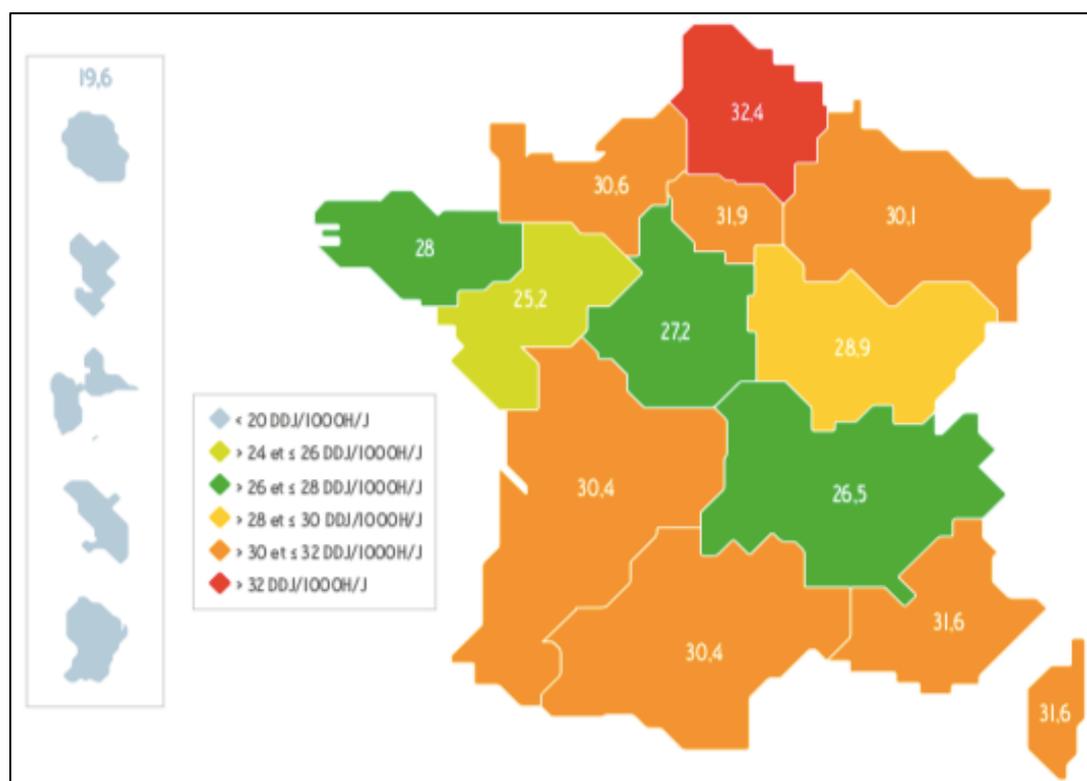


Figure 11 : Consommation régionale d'antibiotiques en 2015 (51)

II.1.2.3 Évolution de la consommation d'antibiotiques en France depuis 2000

Depuis le début des années 2000, la France a mis en place plusieurs plans d'actions afin de lutter contre l'antibiorésistance (54). En santé humaine, le premier plan a concerné la période de 2001 à 2005, le second plan s'est étendu entre 2007 et 2010. Le troisième et dernier plan national a eu lieu entre 2011 et 2016 (55).

¹ Doses Définies Journalières pour 1000 habitants par jour

Pour la santé animale nous pouvons citer le plan ÉcoAntibio qui a été mis en place en 2011 suivi du plan ÉcoAntibio 2 à partir de 2017 (47). Nous allons voir si ces plans ont eu des conséquences sur la consommation d'antibiotiques en France depuis 2000.

a) Santé humaine

Pour ce qui est de la santé humaine, à partir de la figure 12 nous pouvons distinguer trois périodes. La première période est une période de très forte baisse de la consommation d'antibiotiques : entre 2000 et 2004 on enregistre une baisse d'environ 19% de la consommation. Cette forte baisse est la conséquence directe du premier plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Entre 2005 et 2010 l'évolution s'est faite en dents-de-scie, le taux de variation entre 2005 et 2010 s'élève à seulement -2,8%. L'évolution depuis 2010 est plus inquiétante car la consommation d'antibiotiques est repartie à la hausse, on enregistre un taux de variation de +5,6% entre 2010 et 2015 (51). Cette augmentation provient du secteur de ville, la consommation dans les établissements de santé s'est quant à elle stabilisée. Pourtant, la consommation a diminué pour de nombreuses classes d'antibiotiques. C'est principalement l'utilisation de plus en plus importante de l'amoxicilline et l'amoxicilline-acide clavulanique qui pousse la consommation globale à la hausse. Par exemple, la consommation d'amoxicilline-acide clavulanique était égale à 5,42 DDJ/1000H/J en 2000 tandis qu'elle se situait à 7,94 DDJ/1000H/J en 2015 ce qui fait une évolution de +46,5% en 15 ans (51).

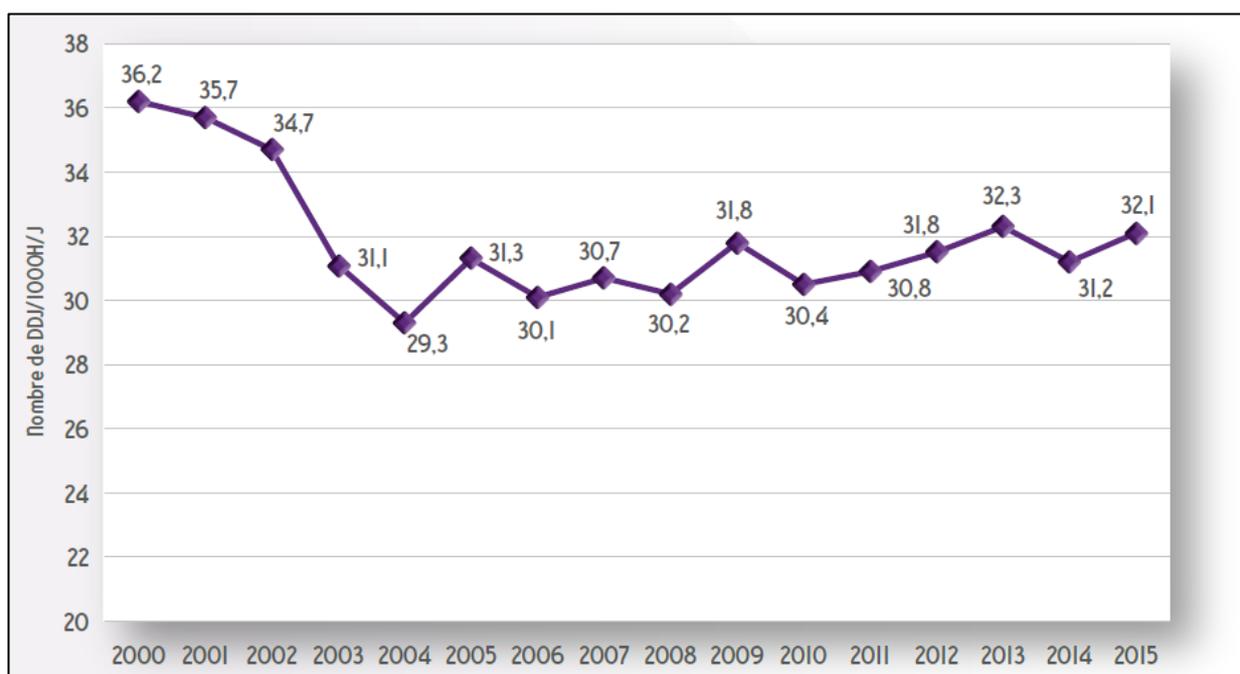


Figure 12 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en santé humaine entre 2000 et 2015 (51)

De 2015 à 2018, la consommation d'antibiotiques en ville exprimée en DDJ reste stable selon un rapport publié par Santé publique France en 2019 (57).

Le vieillissement de la population peut être un facteur explicatif de la hausse de la consommation depuis 2010, les personnes âgées de plus de 64 ans ont plus souvent recours aux antibiotiques que le reste de la population (51).

b) Santé animale

Le premier plan ÉcoAntibio a permis en seulement 5 ans une baisse de 20% de l'exposition globale des animaux aux antibiotiques (47). En réalité, plusieurs initiatives avaient déjà été mises en place à partir de 2007, soit plusieurs années avant le plan. Ainsi, entre 2007 et 2017, l'exposition globale des animaux aux antibiotiques a diminué de 48% en France (53).

II.1.2.4 Comparaison avec le reste de l'Europe

a) Santé humaine

Au début des années 2000, la France était le premier consommateur d'antibiotiques pour le secteur de ville (51). En 2016, la consommation moyenne des pays de l'Europe se situait à 22,4 DDJ/1000H/J et celle de la France était de 30,3 DDJ/1000H/J. Nous pouvons en conclure que dans le secteur de ville la France a une consommation largement supérieure à la moyenne européenne, il s'agit du troisième pays le plus consommateur d'Europe derrière la Chypre et la Grèce (53). La consommation d'antibiotiques de la France dans le secteur de ville est deux à trois fois plus élevée que celle de l'Allemagne ou l'Angleterre qui sont les pays qui se rapprochent le plus de la France d'un point de vue socio-économique (47).

Pour ce qui est des établissements de santé, la France a une consommation qui se rapproche de la moyenne européenne, c'est-à-dire 2,19 DDJ/1000H/J contre 2,06 DDJ/1000H/J en 2016. La France est ainsi le huitième plus gros consommateur européen d'antibiotiques dans les établissements de santé (56).

b) Santé animale

En 2016, la France se classe à la douzième place sur trente en termes d'exposition des animaux aux antibiotiques au niveau européen. La consommation de la France est égale à 71,9 mg/kg ce qui est inférieur à la moyenne européenne qui se situe à 124,6 mg/kg. Entre 2010 et 2016 l'exposition globale des animaux aux antibiotiques a baissé de 24% en moyenne en Europe (53).

II.1.3 Le TROD comme objet de lutte contre l'antibiorésistance

Comme nous l'avons vu, l'angine est d'origine bactérienne dans seulement 25 à 40% des cas chez l'enfant et 10 à 25% des cas chez l'adulte (4). Cependant, selon un rapport de l'ANSM, 42% des prescriptions faites en ville concernent des affections ORL (rhinopharyngite, angine, sinusite aigue et otite moyenne aiguë) (51). De plus, 2 prescriptions d'antibiotiques sur 3 en ville l'ont été pour des affections ORL et des affections des voies respiratoires basses en 2016 (56). Il y a donc vraisemblablement aujourd'hui encore une consommation excessive d'antibiotiques pour traiter les angines.

Le TROD fait partie des solutions pour lutter contre l'antibiorésistance car il permet de limiter la consommation abusive d'antibiotiques. Les données montrent une corrélation entre l'implantation des tests en secteur de ville et la baisse de la résistance à certains antibiotiques. Par exemple, la résistance du SBHA aux macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS) est passée de 35% en 2004 à 5% en 2010 (55).

En plus de faire diminuer la résistance des bactéries aux antibiotiques, le test permet également de réaliser des économies. Une analyse datant de 2012 ayant pour but de comparer sept stratégies de prise en charge de l'angine a montré que l'utilisation du TROD seul avait le meilleur rapport coût/efficacité parmi toutes les stratégies étudiées, il surpasse même la stratégie « score clinique + test » (55).

Enfin, une étude publiée en 2001 a montré que l'utilisation du TROD permettait d'économiser 6 euros sur le coût total moyen de prise en charge d'une angine. Si l'on multiplie cette économie de 6 euros par le nombre total de cas d'angines diagnostiqués, les économies pour l'Assurance maladie se chiffreraient à plusieurs millions d'euros chaque année (55).

II.2 Cadre réglementaire du TROD angine

II.2.1 Définitions législatives

II.2.1.1 Test rapide d'orientation diagnostique

Un test rapide d'orientation diagnostique (TROD), autrement appelé test de diagnostic rapide (TDR), est un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) défini selon l'article L.5221-1 du Code de la Santé Publique (CSP) : « *Constituent des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro les produits, réactifs, matériaux, instruments et systèmes, leurs composants et accessoires, ainsi que les récipients pour échantillons, destinés spécifiquement à être utilisés in vitro, seuls ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel, ou une anomalie congénitale, pour contrôler des mesures thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité avec des receveurs potentiels* » (61). Dans cette thèse nous préférons utiliser le terme de TROD à celui de TDR parce que le terme d'orientation rappelle la nécessité de relai par un médecin en cas de résultat positif.

Il est également défini selon l'article L.6211-3 du CSP comme étant « *un test, recueil ou traitement de signal biologique, à visée de dépistage, d'orientation diagnostique ou d'adaptation thérapeutique immédiate, qui ne constitue pas un examen de biologie médicale et ne se substitue pas au diagnostic réalisé au moyen d'un examen de biologie médicale* » (62).

Les DMDIV étant utilisés pour les analyses de biologie médicale et d'anatomo-pathologie sont destinés aux biologistes dans le cadre des laboratoires d'analyses de biologie médicale (hospitaliers ou en ville) et à un usage professionnel auprès du patient à l'hôpital ou en médecine libérale. Enfin, certains dispositifs médicaux destinés directement aux patients sont uniquement disponibles en officine, ils sont qualifiés de dispositifs d'autodiagnostic (63).

II.2.1.2 Autotest

A la différence d'un TROD, un autotest est un test à usage unique réalisé par le patient lui-même à domicile. C'est-à-dire que le patient est acteur de sa santé, il interprète lui-même le résultat du test. Cependant, les autotests ne se substituent pas à un examen de biologie médicale. En effet, un résultat positif doit être confirmé par des examens réalisés en laboratoire par un professionnel de santé.

On distingue les autotests destinés à accompagner les patients la prise en charge de leur maladie (lecteurs de glycémie et contrôle de l'INR) et ceux permettant de donner une orientation sur un état physiologique ou pathologique (64). Les autotests relèvent pour la plupart d'entre eux du monopole pharmaceutique, à l'exception des tests de grossesse, d'ovulation (hors pharmacies d'officine) et des tests de détection des maladies infectieuses transmissibles qui peuvent être réalisés dans des centres sanitaires (65).

II.2.2 Classification et marquage CE

II.2.2.1 Directive 98/79/EC du 27 octobre 1998

La directive européenne sur les DMDIV 98/79/EC est un ensemble d'exigences réglementaires auxquelles les fabricants de dispositifs médicaux doivent se conformer pour pouvoir apposer le marquage CE (Conformité Européenne) sur leurs produits commercialisés sur le marché européen (66). En effet, tout dispositif médical doit être conforme aux exigences générales en terme de sécurité et de performances qui lui sont applicables.

Cette directive n'établit pas de classe de DMDIV comme il en est défini pour les autres dispositifs médicaux. Les DMDIV sont divisés en deux listes, A et B, dans l'annexe II (annexe 1). De cette classification dépend la certification ou non par un organisme notifié (ON). Sous la directive 98/79/EC tous les DMDIV des listes A et B, ainsi que certains dispositifs destinés à l'autodiagnostic par le patient, sont soumis à une certification par un ON.

L'évaluation de la conformité est réalisée par un ON à la demande de l'industriel. Différents ON peuvent être désignés dans un pays et la fabricant est libre de choisir celui qu'il souhaite. En France, l'organisme compétent responsable de la désignation et du contrôle des ON est l'ANSM (67). Une fois la conformité du DMDIV démontrée, le fabricant doit rédiger une déclaration de conformité UE. Le dispositif médical peut ensuite être mis sur le marché dès lors que le marquage CE a été préalablement apposé sous la responsabilité du fabricant.

II.2.2.2 Règlement 2017/746 du 5 avril 2017

Un nouveau règlement spécifique aux DMDIV est entré en vigueur le 25 mai 2017, il s'agit du règlement 2017/746 (68). Il abroge et remplace la directive historique 98/78/EC. La directive est un acte législatif permettant de fixer des objectifs à tous les pays de l'Union Européenne. Toutefois, chaque pays est libre d'élaborer ses propres mesures pour les atteindre. A la différence de la directive, le règlement est un acte juridique européen, de portée générale, obligatoire dans toutes ses dispositions. Il est directement applicable dans tous les États membres, sans transposition. Ce changement de réglementation permet une mise en œuvre harmonisée dans l'ensemble de l'UE.

Cette nouvelle réglementation va être mise en place progressivement d'ici 5 ans. Elle propose une modification majeure de la classification des DMDIV. La classification est basée sur le risque pour l'individu en cas de défaillance. Les DMDIV sont désormais répartis en 4 classes, de la classe A (risque le plus faible) à la classe D (risque le plus élevé) (68). Il convient au fabricant de déterminer la classe de son dispositif médical. Pour cela, il existe 7 règles de classification présentées à l'annexe VIII du règlement 2017/746. Dans le cas où le dispositif répond à plusieurs règles, c'est la classe la plus élevée qui s'applique. Dans le cas contraire, si le dispositif ne suit aucune règle, il appartient à la classe B. Les TROD angine appartiennent à la classe C.

Selon la classe du dispositif, les modalités d'évaluation de la conformité pour apposer le marquage CE seront différentes. Pour une catégorie de DMDIV de classe A (excepté les DM stériles), la déclaration de conformité est effectuée par le fabricant lui-même, on parle d'auto-certification. Pour toutes les autres classes, elle doit être réalisée par un ON ce qui représente 80% des DMDIV désormais. Sous la directive 98/79/EC la proportion de DMDIV évalué par un ON était de 20% (69).

II.3 Performances d'un test diagnostique

L'objectif d'un test diagnostique est de déterminer la présence ou l'absence d'une maladie (test binaire). Il doit tendre à répondre aux critères suivants :

- Simple
- Fidèle et reproductible
- Peu coûteux
- Acceptable pour la population
- Techniquement applicable

Avant d'être utilisé, un test doit être évalué. L'évaluation des performances d'un test diagnostique compare les résultats du test à celui d'un test de référence appelé « gold standard » (70). Dans le cas d'un TROD angine, le « gold standard » est la culture. Ainsi pour définir les performances d'un test diagnostique, on s'appuie sur un tableau de contingence (tableau V). Le tableau de contingence regroupe les résultats d'un test en fonction de la classification des patients en malades et non malades.

Tableau V : Tableau de contingence d'un test diagnostique

		Maladie (M)	
		+	-
Test (T)	+	VP	FP
	-	FN	VN

On note :

VP = vrais positifs (sujets malades décelés par le test)

FN = faux négatifs (sujets malades non décelés par le test)

FP = faux positifs (sujets non malades décelés par le test)

VN = vrais négatifs (sujets non malades non décelés par le test)

Les valeurs du tableau de contingence sont combinées pour définir des indicateurs. Les indicateurs sont la sensibilité, la spécificité ainsi que les valeurs prédictives positives et négatives qui sont définies ci-après.

II.3.1 Indicateurs intrinsèques : sensibilité et spécificité

La sensibilité et la spécificité sont des indicateurs dits « intrinsèques » car ils sont indépendants du taux de prévalence de la maladie recherchée sur laquelle est réalisée le test (70). La sensibilité (Se) est la proportion des vrais positifs parmi les sujets malades. C'est l'aptitude du test à diagnostiquer les malades. Tandis que la spécificité (Sp) est la proportion des vrais négatifs parmi les sujets non malades. C'est donc l'aptitude du test à diagnostiquer les non malades. D'après le tableau de contingence (tableau 6), les formules sont les suivantes :

$$Se = \frac{VP}{(VP + FN)} \quad \text{et} \quad Sp = \frac{VN}{(VN + FP)}$$

Un test diagnostic est d'autant meilleur que sa sensibilité et sa spécificité sont grandes. S'il est sensible cela veut dire que le nombre de faux négatif est faible et s'il est spécifique que le nombre de faux positif est faible (71).

Ces deux indices sont indissociables de la maladie qu'ils explorent. Ils n'ont de sens que par rapport à une maladie donnée. De ce fait en pratique, le clinicien face à un résultat positif doit connaître la probabilité que le patient soit réellement porteur de la maladie et face à un résultat négatif il doit connaître la probabilité que le patient ne soit pas porteur de la maladie (70, 71).

II.3.2 Indicateurs extrinsèques : valeurs prédictives

Les valeurs prédictives, à la différence de la sensibilité et de la spécificité, varient avec le taux de prévalence de la maladie (70). Ces valeurs sont ainsi qualifiées « d'extrinsèques ». Elles permettent d'apprécier la pertinence de l'utilisation du test dans une population donnée.

La valeur prédictive positive (VPP) d'un test est définie comme la proportion de vrais positifs sur l'ensemble des sujets positifs au test. C'est la probabilité d'être malade sachant que le test est positif. La valeur prédictive négative (VPN) est quant à elle définie comme la proportion de vrais négatifs sur l'ensemble des sujets négatifs au nouveau test. C'est la probabilité d'être non malade sachant que le test est négatif.

$$VPP = \frac{VP}{(VP + FP)} \quad \text{et} \quad VPN = \frac{VN}{(VN + FN)}$$

II.4 TROD angine sur le marché français

II.4.1 Étude de l'AFSSAPS en 2002

En juillet 2002, l'AFSSAPS (ancien nom de l'ANSM) a réalisé une étude comparative de la sensibilité et de la praticabilité de 16 dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* dans le cadre d'un contrôle du marché français (72). L'étude a eu deux objectifs : déterminer le seuil de détection (UFC /mL) des différents réactifs et évaluer la praticabilité des dispositifs, c'est-à-dire établir une étude de la présentation et de la maniabilité des réactifs ainsi que de la facilité de lecture du résultat et de la réalisation du test.

Cette étude a permis d'aboutir à une classification des 16 dispositifs médicaux étudiés en termes de sensibilité (seuil de détection) et de praticabilité (score) (annexe 2). Le test qui a obtenu le plus haut score de praticabilité (34,5/38) est le STREPTATEST® du distributeur Dectra Pharm (72).

II.4.2 Rapport de l'ANSM en 2019

Suite à l'annonce du gouvernement établissant que les TROD angines seront pris en charge par l'Assurance maladie lorsqu'ils seront réalisés par les pharmaciens dès janvier 2020, un nouvel état des lieux de ces tests présents sur le marché français a été initialement publié par l'ANSM le 21 novembre 2019 et actualisé le 18 décembre 2019 (73). Il permet aux pharmaciens officinaux d'acheter en toute connaissance les TROD angine qu'ils utiliseront.

Les données présentées sous forme de tableaux dans ce rapport ont été fournies par les fabricants de TROD angine. Le premier tableau présente les informations pratiques de chacun des TROD tandis que le second tableau résume les informations de performances (annexe 3). Le nombre de tests présents sur le marché français s'élève à seize au 18 décembre 2019. Tous les tests sont réalisés à température ambiante avec un temps de réalisation compris entre 5 et 10 minutes. Concernant les performances des tests, la sensibilité diagnostique est comprise entre 87,3 et 97,6% et la spécificité diagnostique entre 94,7 et 100% (73).

Une étude comparative sur les performances effectives de l'ensemble des TROD présents dans l'état des lieux, comme elle avait été réalisée en 2002, sera réalisée par l'ANSM avant la fin du 1^{er} trimestre 2020 (73).

II.5 Place du test dans la démarche diagnostique de l'angine

Après avoir établi le diagnostic clinique d'une angine érythémateuse ou érythémato-pultacée, le professionnel de santé doit effectuer ou non un TROD selon les dernières recommandations de l'HAS de 2015 (33). Suivant l'âge du patient, on distingue trois cas de figures :

- Chez l'enfant de moins de 3 ans : un TROD n'est pas réalisé car l'angine est présumée d'origine virale
- Chez l'enfant de 3 à 15 ans : un TROD doit être réalisé chez tous les enfants à partir de 3 ans
- Chez l'enfant de plus de 15 ans et l'adulte : un TROD doit être réalisé si le score de Mac-Isaac est ≥ 2

Seul un TROD positif permet de confirmer une angine bactérienne à SBHA et d'initier un traitement antibiotique. Un TROD négatif ne justifie pas de contrôle supplémentaire par culture, ni de traitement antibiotique (33).

La démarche diagnostique est résumée par l'arbre décisionnel présenté dans le Vidal (figure 13).

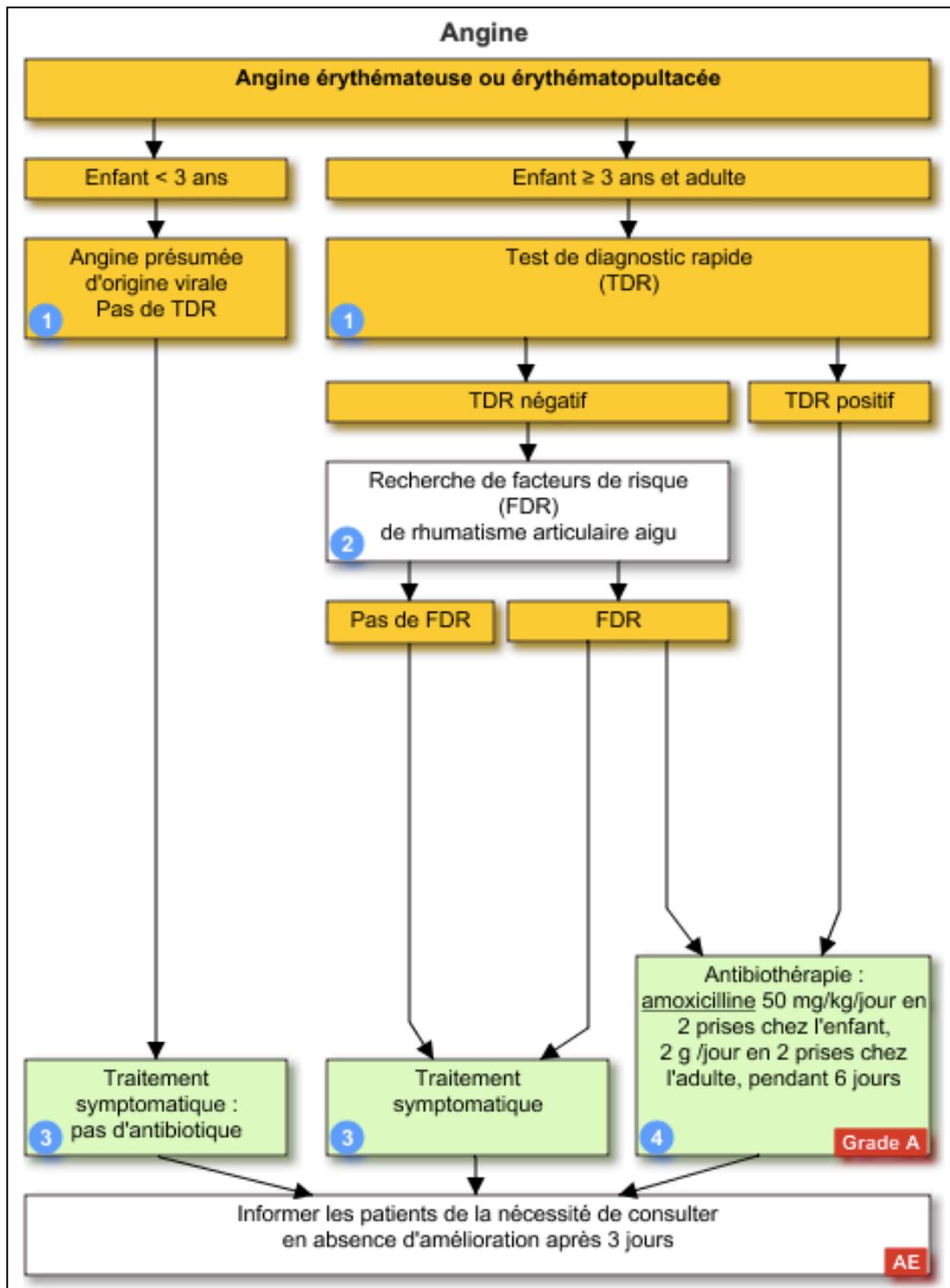


Figure 13 : Arbre décisionnel de la prise en charge d'une angine (74)

Les facteurs de risque de RAA évoqués dans l'arbre décisionnel sont les suivants (74) :

- antécédent personnel de RAA
- âge compris entre 5 et 25 ans et épisodes multiples d'angines streptococciques
- séjour en zone endémique de RAA (Afrique, DOM-TOM)
- précarité sociale.

II.6 Principe et réalisation du TROD angine

II.6.1 Principe de fonctionnement du test

Le TROD de l'angine est un test immunochromatographique sur membrane utilisant une méthode sandwich de capture. C'est une méthode permettant de mettre en évidence l'antigène de paroi spécifique du SBHA, c'est-à-dire le polysaccharide C.

L'échantillon à tester est déposé à l'une des extrémités de la membrane de nitrocellulose fixé sur un support tandis que différents anticorps sont placés le long de la membrane (figure 14) :

- Un anticorps anti-streptocoque A de capture est fixé au niveau de la région test de la membrane ;
- Un second anticorps anti-streptocoque A marqué à l'or colloïdal le plus souvent est placé au-dessus de la zone d'immersion de la membrane ;
- Enfin, un troisième anticorps dirigé contre le fragment constant de l'espèce animale chez qui a été fabriqué l'anticorps marqué est fixé au niveau de la région contrôle.

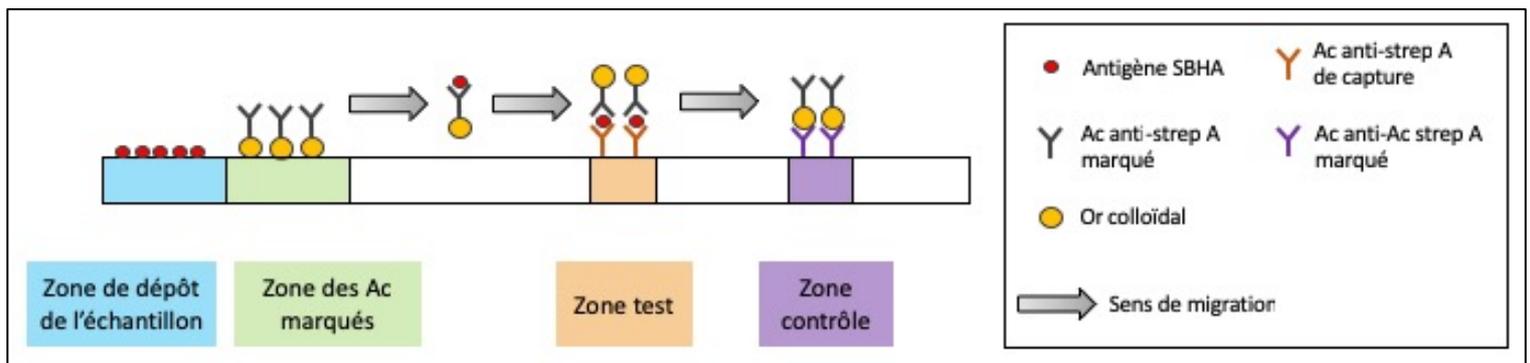


Figure 14 : Fonctionnement d'un test immunochromatographique sur bandelette

Si l'antigène recherché est présent, il se lie avec l'anticorps anti-streptocoque A marqué. Sous l'effet d'un tampon lyse-migration, les anticorps marqués liés ou non à l'antigène migrent par capillarité sur la membrane et sont arrêtés par l'anticorps anti-streptocoque A de capture fixé sur la zone test. En cas de présence de l'antigène, l'anticorps anti-streptocoque A de capture fixe le complexe et l'or colloïdal précipite pour laisser apparaître une ligne colorée.

L'excès d'anticorps marqué à l'or colloïdal continue à migrer et est immobilisé par l'anticorps polyclonal anti-anticorps sur la zone contrôle afin de contrôler le bon fonctionnement du test.

II.6.2 Réalisation du test

Comme vu précédemment, il existe de nombreux tests rapides pour la détection du SBHA. Il convient de suivre scrupuleusement le mode d'emploi du test employé et de ne jamais dépasser les temps indiqués. En France, le test distribué aux médecins par l'assurance maladie est le STREPTATEST®, dont nous détaillons les différentes étapes ci-dessous (75, 76).

La première étape consiste à réaliser le prélèvement à l'aide d'un écouvillon (figure 15). A l'aide d'un abaisse langue, des sérosités sont prélevées au niveau des amygdales ou de l'ensemble du pharynx. Il ne faut pas toucher la langue, les parois internes de la bouche, les gencives et les dents.

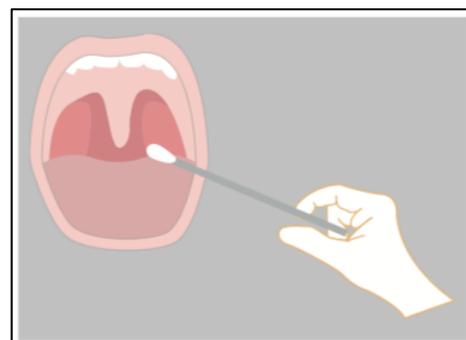


Figure 15 : STREPTATEST® - Étape 1 (75)

La deuxième étape est la préparation. Dans le tube d'extraction sont déposés 4 gouttes de la solution A puis 4 gouttes de la solution B (figure 16). Les solutions A et B sont des solutions d'extraction contenant respectivement du nitrite de sodium et de l'acide acétique (77).

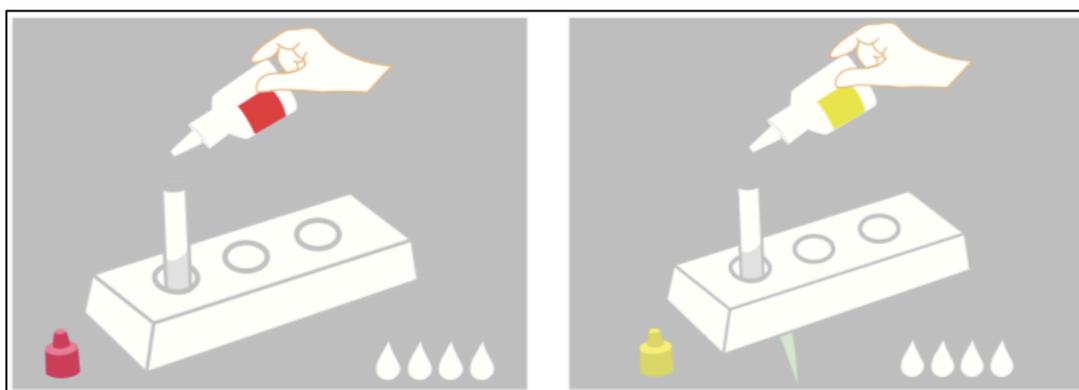


Figure 16 : STREPTATEST® - Étape 2 (75)

La troisième étape est l'extraction. L'écouvillon est plongé dans le tube et 10 mouvements de rotations sont réalisés (figure 17). Après une minute d'attente, l'écouvillon est pressé sur les parois du tube avant d'être retiré.

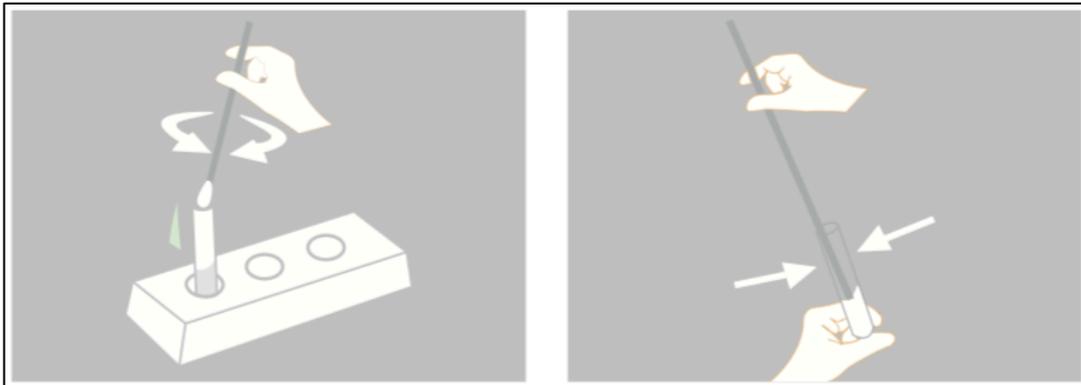


Figure 17 : STREPTATEST® - Étape 3 (75)

La dernière étape est la réalisation du test avec la bandelette réactive qui permet la lecture de ce test. Elle est plongée dans le tube pendant 5 minutes (figure 18).

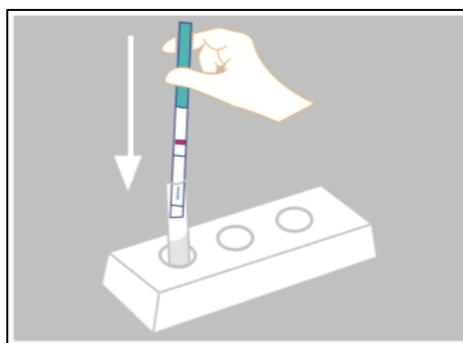


Figure 18 : STREPTATEST® - Étape 4 (75)

II.6.3 Interprétation du test

Une bande colorée au niveau de la zone de contrôle signe le bon fonctionnement du test. L'apparition d'une deuxième bande colorée, même très légère, au niveau de la zone test est interprété comme un résultat positif (figure 19). Le professionnel de santé peut conclure à une angine d'origine bactérienne à SBHA.

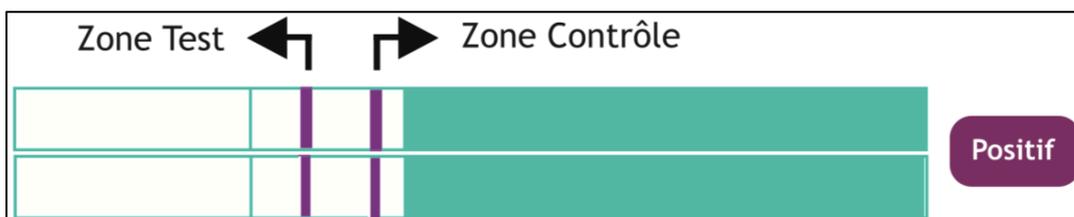


Figure 19 : Résultat positif d'un test (75)

Le test est négatif si uniquement une bande au niveau de la zone contrôle apparaît (figure 20). Le traitement de l'angine est alors symptomatique mais une surveillance s'impose.



Figure 20 : Résultat négatif d'un test (75)

Le résultat n'est pas interprétable si aucune bande n'apparaît ou que seule la bande test apparaît (figure 21). Il convient alors de réaliser un nouveau test.



Figure 21 : Résultat ininterprétable d'un test (75)

II.7 Limites du TROD angine

La spécificité des TROD angine est en moyenne de 95% en pratique clinique (73). De ce fait certains résultats vont être positifs alors que la culture de prélèvement de gorge sera négative pour cette même souche. Différentes hypothèses peuvent expliquer ces résultats faux positifs. Les TROD angine détectent le polysaccharide C de paroi du SBHA. Cependant cet antigène n'est pas uniquement porté par le SBHA, il peut être retrouvé sur des streptocoques du groupe *milleri* (78). On parle de réaction antigénique croisée. Une autre hypothèse évoquée est que le TROD peut réagir en présence du polysaccharide C même si la bactérie est non-viable ou morte faussant ainsi le résultat (78).

Étant donnée la sensibilité des TROD angine comprise entre 87,3 et 97,6% (73), il peut en résulter un certain nombre de résultats faux négatifs. Les résultats faussement négatifs peuvent être dus à un prélèvement effectué alors que le taux d'antigène, par extension la quantité de bactéries, est encore faible. Une concentration de l'antigène inférieure à la limite de sensibilité du test donnera un résultat négatif. Un résultat faux négatif peut également être dû à un prélèvement mal réalisé. Pour être fiable, le test doit être exécuté correctement par des personnes formées. De plus, il est important de vérifier les dates limites d'utilisation des tests et de vérifier les températures indiquées pour la conservation.

**PARTIE III : UTILISATION DU
TROD PAR LES
PROFESSIONNELS DE SANTE**

III. UTILISATION DU TROD PAR LES PROFESSIONNELS DE SANTE

III.1 Utilisation par les médecins généralistes

III.1.1 Mise en place du TROD angine dans les cabinets médicaux

III.1.1.1 Première étude de 1998

En 1996, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) recommandait l'utilisation du TROD dans la prise en charge des angines. Afin de s'assurer que cette nouvelle stratégie était pertinente, le Groupe de Recherche sur les Angines et les Pharyngites (GRAPH) a réalisé une étude auprès de 104 médecins généralistes des régions Bourgogne et Rhône-Alpes d'octobre 1998 à mars 1999 (79, 80). L'étude s'est déroulée en deux temps :

- Une première période avant une formation des médecins à la pratique du TROD avec 981 patients inclus
- Une seconde période après une unique séance de formation des médecins à la pratique du TROD avec 897 patients inclus

Le TROD a été utilisé chez des patients adultes de plus de 25 ans avec une fièvre supérieure à 38°C, douleur de la gorge et un diagnostic d'angine érythémateuse ou érythémato-pultacée (80). Suite à la formation, un TROD a été réalisé dans 93% des cas et un antibiotique a été prescrit à 95,5% des patients positifs et 23,1% des patients négatifs (79). De ce fait, la prescription d'antibiotique est passée de 82,6% lors de la première période à 42,6% au cours de la seconde période.

III.1.1.2 Campagne « Test'Angine » de 1999

Une campagne appelée « Test'Angine » a été mise en place à l'échelle d'une région, la Bourgogne, du mois d'octobre 1999 à septembre 2001 (79). Organisée par l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) de Bourgogne, la campagne avait trois objectifs à évaluer :

- L'appropriation du test par les médecins
- L'acceptabilité de cette nouvelle pratique par les patients
- L'impact de l'utilisation du test sur la prescription d'antibiotiques.

Au début de la campagne, 732 médecins ont été formés à l'utilisation du TROD angine, soit 43,6% de l'ensemble des médecins sollicités (79).

Sur les 3 915 angines diagnostiquées, le TROD a été réalisé dans 98,1% des cas. Il s'est révélé positif dans 27,6% des cas, tout âge confondu. Une antibiothérapie a été prescrite dans 99,4% des cas positifs et dans 18,4% des cas négatifs, soit une prescription globale de 41,3% (4, 79). Concernant les antibiotiques utilisés, l'amoxicilline a été prescrite dans 43,1% des cas et les macrolides dans 23,7% des cas. D'après l'analyse médico-économique, l'économie générée par la moindre prescription d'antibiotiques compense le coût du test (79).

L'enquête réalisée auprès des patients a montré que 97% d'entre eux ont trouvé le test supportable (66% facile à supporter et 31% désagréable mais supportable). Le même pourcentage de patients accepterait un nouveau prélèvement. De plus, 76,8% ont compris l'utilité du test (4, 79).

L'enquête faite auprès des médecins a révélé que le test a amélioré leur pratique quotidienne pour 86,1% des médecins interrogés et 98% ont le sentiment que la pratique du test ne perturbait pas leur relation avec le patient. Enfin, 94,6% des médecins étaient favorables à une généralisation de l'utilisation des TROD angine (79).

III.1.1.3 Mise à disposition du TROD angine aux médecins

Suite à cette expérience menée en Bourgogne, le Ministère de la Santé et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) ont gratuitement mis à disposition en 2002 des TROD de l'angine aux médecins généralistes, pédiatres et oto-rhino-laryngologistes pour leur activité à titre libéral. Cela a été possible grâce à la dérogation prévue par la loi du 4 mars 2002, article 80, permettant l'utilisation des tests de diagnostic rapide de l'angine en dehors des laboratoires d'analyses (81). Les TROD ont ensuite été mis à disposition des établissements de soin en 2007 puis aux centres de santé en 2015.

Le premier TROD à avoir été proposé aux médecins en 2002 est le TEST IM STREP A® du laboratoire Biostar. Après un nouvel appel d'offre par la CNAMTS, le TROD mis à disposition aux médecins est le STREPTATEST® du laboratoire Dectra Pharma depuis 2005 (82).

Au début du dispositif, les commandes étaient effectuées uniquement en format papier à l'aide de bons de commande. Depuis 2010 les médecins ont la possibilité de commander des TROD angine via leur espace professionnel sur le site internet de l'assurance maladie. Selon un rapport de l'ANSM, 39,7% des médecins généralistes ont commandé des TROD angine en 2017 alors qu'ils n'étaient que 30,5% en 2014 (53).

III.2.1 Études françaises

III.2.1.1 Pourcentage d'utilisation du test par les médecins

L'attitude et les perceptions des médecins généralistes vis-à-vis du TROD angine ont été évaluées à travers différentes études sur ces quinze dernières années. Dans un premier temps, nous nous intéressons au pourcentage de médecins utilisant le test au cabinet médical. Le pourcentage moyen de médecins utilisant le TROD face à un tableau clinique d'angine chez l'enfant de plus de 3 ans et l'adulte est variable d'une étude à l'autre.

Les deux premières enquêtes sur les pratiques d'utilisation du TROD de l'angine ont été réalisées auprès de médecins généralistes maîtres de stage en 2007. Parmi les médecins de la faculté de médecine Paris Descartes, 57,5% ont utilisés le test en 2005 contre 52,5% en 2007 (84). Concernant les médecins affiliés aux facultés de médecines de Nantes et d'Angers, ils ont été 46% à l'utiliser au cours de l'étude (83).

Une vignette clinique a été présentée à 369 médecins généralistes afin de connaître leur attitude quant à la prise en charge d'un enfant de 10 ans présentant trois critères cliniques du score de Centor (87). Dans le scénario où le TROD est disponible au cabinet, 66% des médecins utiliseraient le test. Cependant, cela ne reflète pas la pratique quotidienne.

Cinq autres études sont des études déclaratives réalisées par des confrères et consœurs dans le cadre de leur thèse afin de connaître les pratiques des médecins généralistes dans diverses régions (79, 85, 87, 90 et 91). Les données ont été recueillies à l'aide de questionnaires amenant un biais de réponse. Les résultats ont été rapportés dans le tableau VI. Les termes qualifiant l'utilisation tels que « régulièrement » ou « souvent » ne sont pas assez précis. De plus, on ne connaît pas précisément l'utilisation du TROD par le médecin généraliste en fonction de l'âge du patient.

Tableau VI : Résumé des résultats d'utilisation du TROD par les médecins généralistes français

Année et référence	Lieu d'étude	Médecins inclus	% utilisation TROD par les médecins
2011 ⁽⁸⁵⁾	Haute-Savoie	377	49% systématiquement chez l'enfant > 3 ans et l'adulte
2012 ⁽⁸⁶⁾	Haute Vienne	239	30% systématiquement et 47% en fonction de l'expression clinique
2014 ⁽⁸⁹⁾	Savoie	105	94% régulièrement dont 49% systématiquement et 45% selon la clinique ou l'âge du patient
2016 ⁽⁹⁰⁾	Charente-Maritime	174	26% systématiquement et 52% souvent chez l'enfant > 3 ans et l'adulte
2016 ⁽⁹¹⁾	Hauts Normands	95	50% systématiquement chez l'enfant > 3 ans

Ces études présentent différentes limites dont il faut tenir compte. La plupart des échantillons sont de taille restreinte et n'ont pas été randomisés. Il existe également un biais de recrutement. En effet, les médecins sensibilisés à la problématique du TROD ont certainement davantage répondu aux enquêtes. On peut penser qu'en élargissant les échantillons, le taux d'utilisation du test par les médecins serait plus faible. Il pourrait s'approcher des 40%, taux de commandes des tests par les médecins généralistes en 2017 (53).

III.2.1.2 Pourcentage d'utilisation du score clinique

Sur les 10 études qui ont évalué dans le passé la pratique des médecins généralistes sur l'utilisation du TROD angine, seule la moitié d'entre elles évoquent le score clinique de Mac Isaac alors qu'il fait partie des recommandations des autorités sanitaires depuis 2005 (4, 84, 85, 86, 89, et 90). Ce score clinique permet pourtant de décider de la réalisation d'un test chez l'adulte souffrant d'angine.

En 2007, des médecins de l'Île-de-France ont recruté 527 patients et ont rempli un questionnaire comportant les caractéristiques cliniques (84). Parmi ces caractéristiques, figuraient les critères nécessaires au calcul du score de Mac Isaac.

Les auteurs de l'étude ont ainsi pu répartir les patients en fonction de ce score. Chez l'adulte ayant une angine avec un score ≥ 2 , le score qui devait être systématique a été calculé dans 29% des cas. Chez l'enfant de 3 à 15 ans, le score a été estimé dans 26% des cas alors qu'il ne devrait pas être calculé (84).

En 2009, 184 médecins sur 377 originaires de Haute-Savoie n'avaient pas connaissance du score de Mac Isaac, soit 49% de la population étudiée (85). En 2012, sur les 208 médecins de Haute-Vienne possédant le TROD au cabinet médical, seuls 30% connaissaient l'existence du score clinique (86).

Dans une enquête menée en 2014, 94% des médecins interrogés ont déclaré utiliser le TROD angine. Parmi cette population, 30% n'utilisaient pas le score clinique (89). Enfin, 65% des médecins interrogés en 2016 dans le département de Charente-Maritime utilisaient le score clinique dans leur pratique. Parmi eux, 42% utilisaient régulièrement ou systématiquement le TROD en fonction de ce score (90).

Ces chiffres hétérogènes montrent une méconnaissance et une mauvaise utilisation du score de Mac Isaac dans la pratique quotidienne des médecins généralistes. Les recommandations de l'HAS pour la prise en charge d'un adulte souffrant d'angine ne sont pas appliquées par tous.

III.2.1.3 Pourcentage de prescriptions d'antibiotiques

Le pourcentage de médecins généralistes prescrivant un antibiotique lorsque le résultat d'un TROD est négatif est compris entre 12 et 56% (85, 86, 87). Dans une étude plus récente de 2016, seuls 64% des médecins charentais déclaraient ne jamais prescrire d'antibiotique suite à un résultat négatif (90).

Les raisons expliquant ces prescriptions contraires aux recommandations ont été identifiées dans une seule étude (tableau VII) (88). Les trois principales raisons pour les médecins généralistes sont les suivantes : angine associée à une otite, deuxième consultation pour le même épisode d'angine et une forte présomption clinique d'une cause bactérienne (88).

Tableau VII : Raisons invoquées pour la prescription occasionnelle d'antibiotique (88)

	Total n = 61	Pédiatres n = 28	Généralistes n = 33
Otite ou sinusite associée (%)	51	43	58
Deuxième consultation (%)	45	26	61
Tableau de scarlatine (%)	38	18	54
Forte présomption clinique d'une cause bactérienne (%)	36	28	42
Enfant à risque de RAA* (%)	32	7	51
Doute sur la qualité du prélèvement (%)	21	4	36
Angines récidivantes (%)	18	0	24
Demande des parents (%)	8	0	15
Fiabilité du test (%)	3	0	6

**Facteurs de risque = antécédent personnel de RAA, âge compris entre 5 et 25 ans avec des épisodes multiples d'angines streptococciques, séjour en zone endémique de RAA (Afrique, DOM-TOM), précarité sociale.*

III.2.1.4 Raisons de non-utilisation du test

Les raisons de non-utilisation des TROD sont différentes selon les études (tableau VIII). Cependant, les trois principaux motifs de non-utilisation du test par les médecins généralistes sont : le manque de temps, les difficultés techniques pour sa réalisation et la présomption du diagnostic d'après la clinique.

Le manque de temps et la difficulté de réalisation des TROD peuvent traduire une insuffisance de formation pratique de ces médecins. Les raisons évoquées pour la difficulté de réalisation sont les suivantes : difficultés de coopération de l'enfant, réflexe nauséux et difficultés d'interprétation du test (88, 92).

Le manque de fiabilité clinique supposée par les médecins traduit quant à elle un défaut de connaissances des excellentes performances diagnostiques des TROD. La dernière étude de l'ANSM montre notamment que la spécificité approche les 100% (73).

Tableau VIII : Résumé des motifs de non-utilisation du TROD angine par les médecins

Année et référence	Lieu d'étude	Médecins inclus	Motifs de non-utilisation du TROD
2007 ⁽⁸³⁾	Pays de la Loire	116	Coût
			Clinique suffisante pour le diagnostic
2007 ⁽⁸⁴⁾	Paris Descartes	66	Inutile à la décision (77%)
			Absence de matériel (15%)
			Manque de temps (4%)
			Difficultés techniques (3%)
2011 ⁽⁸⁵⁾	Haute-Savoie	377	Aucun intérêt pour l'acceptation du traitement par le patient
			Manque de temps
			Clinique suffisante pour le diagnostic
			Difficultés techniques de réalisation
			Utilisation uniquement du score clinique
			Mauvaise fiabilité du test
2012 ⁽⁸⁶⁾	Haute Vienne	239	Manque de temps
			Test inutile
			Absence de fiabilité du test
			Difficultés techniques
			Refus des patients
			Difficultés de commande
2012 ⁽⁸⁷⁾	Provence-Alpes Côté d'Azur	369	Manque de temps (67%)
			Clinique suffisante (51,5%)
			Manque de confiance dans le test (33%)
			Difficultés techniques (18%)
			Patients voulant absolument un antibiotique (63%)
2013 ⁽⁸⁸⁾	Nord-Pas-De- Calais	129	Manque de temps (57%)
			Confiance en l'examen clinique (48%)
			Manque de confiance dans le TROD (27%)
			Difficultés techniques (46%)
2014 ⁽⁸⁹⁾	Savoie	105	Inutile à la décision diagnostique et thérapeutique
			Utilisation uniquement du score clinique
			Absence de fiabilité du test
			Manque de temps

			Difficultés techniques
			Absence de valorisation de l'acte
			Refus du patient
2016 ⁽⁹¹⁾	Hauts Normands	95	Impossibilité de réalisation chez certains enfants
			Clinique suffisante
			Manque de temps
			Absence de TROD au cabinet
			Manque de confiance dans le test
			Pression parentale
2017 ⁽⁹²⁾	Marseille	?	Manque de temps
			Difficultés techniques
			Test inutile

III.2 Utilisation par les pharmaciens officinaux

III.2.1 Mise en place du TROD angine dans les pharmacies

La loi de 2010, nommée loi Hôpital, Patients, Santé, Territoire (HPST) place le pharmacien d'officine comme un acteur de « soins de premier recours ». Cette notion intègre des actions de prévention et de dépistage. Les TROD font partie de ce cadre légal avec une action en prévention secondaire. En conséquence, face à la faible utilisation du TROD de l'angine par les médecins l'arrêté du 11 juin 2013 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques, a permis aux pharmaciens d'officine d'avoir la possibilité de réaliser trois tests de dépistage qui sont les suivants (93) :

- Tests capillaires d'évaluation de la glycémie
- Test oropharyngés d'orientation diagnostique des angines à SBHA
- Tests nasopharyngés d'orientation diagnostique de la grippe.

Cet arrêté a été annulé pour vice de forme par le Conseil d'État le 8 avril 2015 (94). Les TROD cités ci-dessus avaient été sortis du monopole des biologistes médicaux sans consulter au préalable la Commission nationale de biologie. Par conséquent, les pharmaciens d'officine n'ont plus été autorisés à pratiquer ces tests.

Les TROD ont été réintroduits en officine le 5 août 2016 suite à la publication de l'arrêté du 1^{er} août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques (95). Le test doit être réalisé dans un espace de confidentialité selon une procédure d'assurance qualité mise en place au sein de la pharmacie. Le pharmacien est tenu de transmettre les résultats au médecin traitant avec le consentement du patient. Depuis le 5 août 2016, le TROD de l'angine peut être effectué dans certaines pharmacies moyennant un coût d'une dizaine d'euros (96).

Le gouvernement a annoncé en mars 2019 que les TROD angine seront disponibles dans toutes les pharmacies et remboursés à partir du 1^{er} janvier 2020 (96, 97). Cependant, le 30 décembre 2019 la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) a été informée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) que les TROD angine ne pourront être réalisés et rémunérés en pharmacie avant plusieurs semaines (98). C'est finalement l'arrêté du 30 janvier 2020 qui a inscrit au remboursement les TROD de l'angine à SBHA, conformément à l'avenant n°18 à la convention pharmaceutique (104). Cet arrêté permet donc aux pharmaciens formés d'obtenir une prise en charge lors de la réalisation de l'acte. En revanche, plusieurs textes encadrant la pratique sont encore en attente de publication (âge d'éligibilité des patients, modalités de la formation obligatoire, modalités de l'ordonnance conditionnelle...).

III.2.2 Études expérimentales d'utilisation du TROD angine en pharmacie

Les trois expérimentations qui ont été menées en France depuis la mise à disposition des tests permettant de différencier une angine virale d'une angine streptococcique en pharmacie ont étudié le rôle du pharmacien officinal dans le dépistage de l'angine à SBHA chez les personnes se présentant au comptoir avec un mal de gorge. Il s'agit d'études multicentriques prospectives non randomisées.

III.2.2.1 Bassin de Santé de Montauban en 2014

Une première étude pilote dans le bassin de Montauban s'est déroulée du mois d'octobre 2013 au mois de mars 2014 auprès de 20 pharmacies (99). Les 26 pharmaciens recrutés ont été formés et ont reçu des tests du laboratoire All Diag nommés STREPTOP A®.

Les pharmaciens ont inclus 89 patients âgés de 3 à 74 ans, dont 84% de plus de 15 ans. Le test a été réalisé suivant les recommandations de bonne pratique de 2011 (4). Douze tests ont été positifs, soit 13,5% (99). Les patients avec un test positif ont été invités à consulter leur médecin traitant ou un ORL. Onze patients sur les 12 ont effectivement pris rendez-vous et 10 d'entre eux ont eu une prescription d'antibiotiques.

L'étude a montré que plus le score de Mac Isaac est élevé, plus la probabilité d'avoir une angine streptococcique augmente (tableau IX) (99).

Tableau IX : Corrélation entre le score de Mac Isaac et le résultat du TROD (99)

Score de Mac Isaac	1	2	3	4 et +
TROD réalisés (nombre de patients)	0	63	22	4
TROD positifs (nombre de patients)	0	1	8	3
TROD positifs (%)	0	1,6%	36,4%	75%

L'avis des patients sur la réalisation du test par les pharmaciens officinaux a été recueilli à l'aide d'un questionnaire. En 2014, seuls 37% des patients connaissaient l'existence du TROD angine alors qu'il est utilisé depuis 2002 par les médecins généralistes. Quarante-neuf pourcent d'entre eux ont jugé pertinent l'utilisation du TROD à l'officine (99).

III.2.2.2 Ile de France en 2015

Une deuxième expérimentation d'une durée de 6 mois a été menée par l'URPS pharmaciens d'Ile de France en 2015 avant l'annulation du décret le 8 avril 2015 autorisant les pharmaciens officinaux à réaliser trois tests de dépistage. Le nombre de pharmacies participantes était de 270 et les pharmaciens ont réalisé 301 tests (STREPTATEST®) chez les enfants de plus de 3 ans présentant une angine et les adultes avec un score de Mac Isaac supérieur ou égal à 2 (65, 100).

Le nombre de TROD positifs a été de 13% chez l'adulte et 30% chez l'enfant (100). Tous les enfants ont eu par la suite une consultation médicale tandis que un quart des adultes n'ont pas été consulter leur médecin traitant. Un antibiotique a été prescrit dans 9 cas sur 10 chez l'enfant et 8 cas sur 10 chez l'adulte (100).

III.2.2.2 Lorraine en 2017

Une dernière expérimentation de plus grande ampleur a eu lieu dans la région de la Lorraine entre 2015 et 2016. Elle a été menée par l'URPS de Lorraine en collaboration avec l'ARS Grand Est et le réseau ANTIBIOLOR (réseau lorrain d'antibiologie).

L'étude a été mise en œuvre pendant 6 mois à partir d'avril 2015 dans les départements de Moselle, Meuse et le Nord de la Meurthe-et-Moselle et à partir de septembre 2015 dans le Sud de la Meurthe-et-Moselle et les Vosges. Cent soixante et une pharmacies ont participé à la formation (soit 22% des pharmacies du territoire Lorrain) et 98 d'entre elles ont recruté des patients (100).

Seuls les adultes avec des symptômes cliniques évocateurs d'une angine étaient éligibles à l'étude. Sur les 559 patients inclus, 367 patients étaient suspectés d'avoir une angine à SBHA selon le score de Mac Isaac (100, 101). Alors que 28 patients ont refusé le test, c'est un total de 336 TROD qui ont été effectués par les pharmaciens. Le nombre de TROD positifs était de 28, soit 8,3% des sujets testés (100). A noter que sur les 28 patients ayant refusé le test, le manque de temps a été la cause du refus pour 24 d'entre eux.

L'avis des patients vis-à-vis du TROD angine a été recueilli durant l'étude. Sur 138 questionnaires reçus des patients ayant subi le TROD, 100% des patients ont déclaré être satisfaits de l'utilisation du TROD par le pharmacien et 99,3% des patients accepteraient de refaire un test si cela s'avérait nécessaire (100).

Les pharmaciens ont été interrogés sur leur utilisation du TROD angine. Sur les 74 réponses obtenues :

- 100% des pharmaciens ont trouvé le TROD facile à utiliser
- 76% n'ont pas rencontré de difficultés lors de la réalisation de l'écouvillonnage pharyngé
- 76% ont déclaré que le temps moyen pour réaliser l'ensemble du protocole était de 6 à 15 minutes et 92% considéraient cette durée convenable (100).

Dans l'ensemble, 98,6% des pharmaciens impliqués dans l'étude ont déclaré qu'ils seraient ravis d'introduire le test dans leur pratique quotidienne si celui-ci était remboursé par les autorités.

III.2.3 Modalités du remboursement en pharmacie du TROD angine en 2020

Le 10 septembre 2019 s'est tenue une première réunion entre le directeur de l'assurance-maladie, l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO) et la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) afin de s'accorder sur les tarifs et modalités de mise en œuvre du TROD angine à l'officine (102).

Une seconde rencontre a permis de signer l'avenant 18 à la convention pharmaceutique le 18 septembre 2019. Ce texte fixe la rémunération des pharmaciens officinaux pour la réalisation de ces TROD angine (103). La rémunération sera différente en fonction du circuit de prise en charge. On distingue deux cas de figure :

- Premier cas : le patient est pris en charge par le pharmacien suite à une demande spontanée au comptoir. La réalisation du test est tarifée 6€ HT (6,30€ HT dans les DROM). En cas de résultat positif, le pharmacien orientera le patient vers son médecin traitant avec le résultat du test. A l'inverse, en cas de résultat négatif, le pharmacien délivre au patient des conseils adaptés et invite le patient à consulter son médecin en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes.
- Deuxième cas : le patient est orienté vers le pharmacien par son médecin traitant pour la réalisation du test. La réalisation du test est tarifée 6€ HT (6,30€ HT dans les DROM) en cas de résultats positifs ou 7€ HT (7,35€ HT dans les DROM) en cas de résultats négatifs. Si le résultat est positif, le pharmacien délivre le traitement antibiotique sur l'ordonnance qu'a établi au préalable le prescripteur (ordonnance dite conditionnelle d'antibiotiques). Si le résultat est négatif, le pharmacien adopte le même comportement que dans le premier cas.

La tarification à 7€ HT dans le cas d'un test prescrit par le médecin se révélant négatif correspond au travail de pédagogie effectué par le pharmacien auprès du patient. En effet, il doit lui expliquer pourquoi l'antibiotique ne lui a pas été délivré.

La réalisation du TROD sera remboursée à 70% par l'assurance maladie et le reste par les complémentaires santé. Enfin, le coût du test étant à la charge du pharmacien d'officine, un prix de vente sera imposé à 1€ TTC maximum aux fabricants (103).

**PARTIE IV : ENQUETE SUR
L'UTILISATION DU TROD PAR
LES PHARMACIENS**

IV. ENQUETE SUR L'UTILISATION DU TROD PAR LES PHARMACIENS

IV.1 Présentation de l'enquête

IV.1.1 Objectifs et méthode

Un questionnaire a été réalisé afin de connaître la proportion de pharmacies d'officine possédant le TROD angine en France en 2019. Les personnes ciblées en priorité par le questionnaire étaient les pharmaciens titulaires et adjoints. Chargés de la politique d'achat de l'officine, ce sont les personnes les plus à même de répondre à l'enquête.

L'objectif de cette partie était donc de caractériser les pharmaciens officinaux qui possèdent le TROD angine. Les logiciels utilisés pour les analyses sont Excel et RStudio. Dans un premier temps nous allons effectuer des statistiques descriptives sur notre base de données avec des tableaux ainsi que des graphiques. Dans un second temps nous allons détecter les individus atypiques car il faut prendre en compte que les modèles statistiques peuvent être biaisés par la présence d'individus atypiques. Nous pourrons enfin former des groupes homogènes d'individus et nous expliquerons ce qui les caractérise par rapport à la vente du TROD.

IV.1.2 Réalisation d'un questionnaire

Le questionnaire est décomposé en 4 parties :

- une question principale (section 1) ;
- des questions spécifiques en fonction de la réponse donnée à la première question (section 2 et 3) ;
- des questions générales relatives aux informations personnelles (section 4).

Section 1

- 1) Possédez-vous actuellement le Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) de l'angine dans votre officine ?
 - Oui
 - Non

Section 2 : votre réponse est OUI

- 2) Avez-vous suivi une formation pour la réalisation du TROD angine ?
 - Oui
 - Non

- 3) Quel modèle de TROD angine est utilisé dans votre officine ?

- 4) Depuis quand possédez-vous le TROD angine dans votre officine ? (Année)

- 5) Sur les douze derniers mois, combien de tests ont été réalisés ?

Section 3 : votre réponse est NON

- 6) Pour quelle(s) raison(s) ne proposez-vous pas le TROD angine dans votre officine ?
 - Absence de formation
 - Manque de connaissances sur ce test
 - Absence d'un espace de confidentialité pour sa réalisation
 - Difficulté à intégrer le test dans la pratique quotidienne
 - Manque de temps
 - Absence de rémunération
 - Test réalisé gratuitement par les médecins
 - Test non remboursé jusqu'à présent pour les pharmaciens

- 7) Suite à l'annonce du gouvernement du remboursement du TROD angine au 1^{er} janvier 2020, envisageriez-vous de mettre en place ce test dans votre officine ?
 - Oui
 - Non
 - Je ne sais pas

Section 4 : informations personnelles

8) Êtes-vous :

- Un homme
- Une femme

9) Quel est votre âge ?

- Moins de 30 ans
- Entre 31 et 40 ans
- Entre 41 et 50 ans
- Entre 51 et 60 ans
- Plus de 61 ans

10) Quel est votre statut ?

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien adjoint
- Pharmacien remplaçant
- Préparateur
- Étudiant en pharmacie

11) Quelle est la typologie de votre officine ?

12) Dans quel département est-elle située ?

13) En moyenne combien de patients votre officine accueille-t-elle par jour ?

14) Combien de personnes travaillent dans votre officine ? Inclus les pharmaciens, préparateurs, rayonnistes etc. excepté les étudiants en pharmacie.

15) Combien de pharmaciens exercent dans votre officine ?

IV.1.3 Recueil des données

Les données ont été collectées par le biais d'un questionnaire diffusé entre le 11 septembre et le 30 octobre 2019. Le moyen privilégié pour distribuer le questionnaire a été l'e-mail (annexe 4). Un e-mail a été envoyé aux groupements de pharmaciens dont les adresses ont été récupérées via un site internet (www.apotekisto.fr). Sur les 47 e-mails, une réponse a été obtenue de la part de Cap Unipharm, un groupement coopératif situé en Aquitaine comprenant 94 adhérents en 2018. Le questionnaire a été mis en ligne sur leur site internet le 25 septembre 2019 (figure 22).



Figure 22 : Capture d'écran du site internet du groupement Cap Unipharm

Un e-mail a également été envoyé aux 12 Unions Régionales des Professionnels de Santé (URPS) Pharmaciens. L'URPS Pharmaciens Bourgogne Franche-Comté a répondu favorablement pour diffuser le questionnaire auprès de leur réseau de pharmaciens le 07 octobre 2019.

Le questionnaire a également été diffusé sur le portail d'informations du logiciel LGPI du groupe Pharmagest sur une durée d'une semaine, du 7 au 13 octobre. Sur 391 visites, nous avons obtenu 163 réponses.

Le Groupe Pharmagest est le leader français de l'informatique officinale avec plus de 42% de parts de marché. Avec plus de 1 000 collaborateurs, la stratégie du Groupe Pharmagest s'articule autour d'un cœur de métier : l'innovation informatique au service de la Santé et le développement de 2 axes prioritaires : 1/ les services et technologies à destination des patients et des professionnels de santé, notamment l'accompagnement du pharmacien dans le suivi de l'observance ; 2/ les domaines technologiques capables d'améliorer l'efficacité des systèmes de santé.

Pour servir cette stratégie, le Groupe Pharmagest a développé des métiers spécialisés : informatique officinale, solutions pour la e-Santé, solutions pour les professionnels de santé, solutions pour les laboratoires pharmaceutiques, applications et objets de santé connectés, place de marché en financement des ventes... Ces activités sont réparties en 4 divisions : Solutions Pharmacie Europe, Solutions pour les établissements sanitaires et médico-sociaux, Solutions e-Santé et Fintech.

Nous avons au total 331 personnes qui ont répondu au questionnaire. Cependant, après avoir mis en forme la base sous Excel et supprimé les individus avec des N/A (c'est-à-dire des personnes qui n'ont pas répondu à plusieurs questions), nous nous retrouvons avec une base initiale composée de 309 observations.

IV.2 Statistiques descriptives et classification

IV.2.1 Statistiques descriptives

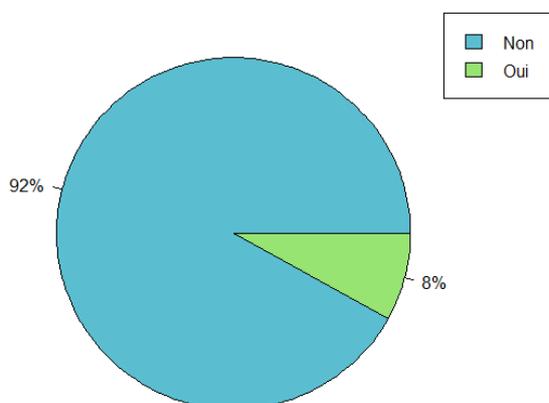
Notre base est composée d'une variable à expliquer qui prend la modalité 1 si la pharmacie possède le TROD et 0 si elle ne possède pas le TROD. Le reste des variables de la base sont appelées variables explicatives car elles servent à expliquer pourquoi les pharmacies possèdent ou non le TROD. Les statistiques descriptives pour toutes les variables sont présentées dans le tableau X.

Tableau X : Statistiques descriptives de la base de 309 observations (RStudio)

TROD	Formation	ModeleTROD	DepuisQuand	Combien12Mois	AbsFormation	MqConnaissances
Min. :0.00000	0 : 14	Exactopro : 20	2013: 1	Min. : 0.000	0 :124	0 :148
1st Qu.:0.00000	1 : 11	SD BIOLINE Strep A: 3	2015: 4	1st Qu.: 0.000	1 :160	1 :136
Median :0.00000	NA's:284	Unknown : 2	2016: 2	Median : 2.500	NA's: 25	NA's: 25
Mean :0.08091		NA's :284	2017: 8	Mean : 4.417		
3rd Qu.:0.00000			2019: 10	3rd Qu.: 8.250		
Max. :1.00000			NA's:284	Max. :15.000		
				NA's :285		
AbsEspaceConfidentialite	DifficultePratiquequotidienne	MqTemps	AbsRemuneration	GratuitMedecins	AbsRemboursementSecu	
0 :267	0 :229	0 :240	0 :189	0 :199	0 :157	
1 : 17	1 : 55	1 : 44	1 : 95	1 : 85	1 :127	
NA's: 25	NA's: 25	NA's: 25	NA's: 25	NA's: 25	NA's: 25	
TROD2020	Genre	Age	Statut	Typologie		
Ne sait pas: 82	F:205	Entre 31 et 40 ans:91	Etudiant : 3	Centre-ville : 48		
Non : 8	H:104	Entre 41 et 50 ans:87	Pharmacien adjoint : 96	Centre commercial: 22		
Oui :194		Entre 51 et 60 ans:63	Pharmacien remplaçant: 11	Quartier :115		
NA's : 25		Moins de 30 ans :51	Pharmacien titulaire :174	Rurale :124		
		Plus de 61 ans :17	Préparateur : 25			
Departement	PatientsJour	EffectifTotal	EffectifPharmaciens			
33 - Gironde : 29	Min. : 45.0	Min. : 0.000	Min. : 0.000			
72 - Sarthe : 17	1st Qu.:100.0	1st Qu.: 4.000	1st Qu.: 2.000			
44 - Loire-atlantique: 16	Median :150.0	Median : 5.000	Median : 2.000			
71 - Saône-et-loire : 13	Mean :176.3	Mean : 6.595	Mean : 2.712			
25 - Doubs : 11	3rd Qu.:200.0	3rd Qu.: 8.000	3rd Qu.: 3.000			
21 - côte-d'or : 10	Max. :850.0	Max. :52.000	Max. :25.000			
(other) :213						

À partir de ce tableau nous allons pouvoir construire des graphiques pour mieux visualiser la répartition des données pour les principales variables.

Nous commençons par un diagramme circulaire illustrant la variable à expliquer. Le constat qui émane du graphique 1 est que parmi les 309 pharmacies interrogées, seules 25 déclarent posséder le TROD au moment du questionnaire, c'est-à-dire 8% des pharmacies. Le fait que peu de pharmacies utilisent le TROD dans notre base pourra rendre difficile la modélisation.



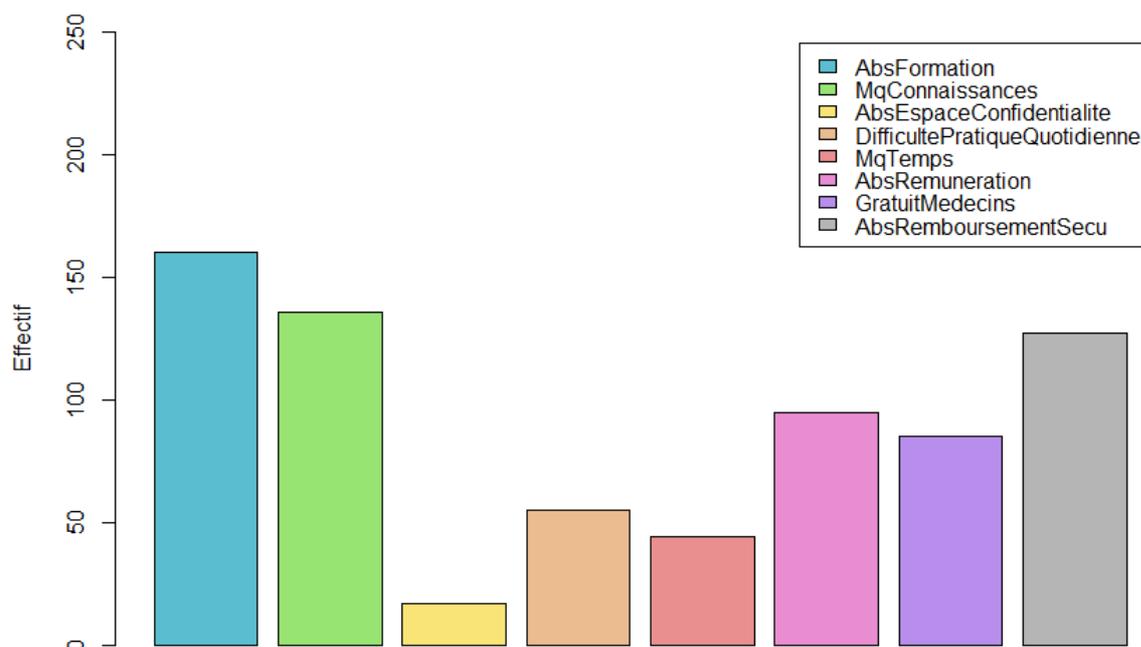
Graphique 1 : Diagramme circulaire des pharmacies pratiquant le TROD angine (RStudio)

Ensuite, nous nous intéressons aux variables qui concernent uniquement les 25 pharmacies qui possèdent le TROD : la formation reçue pour la réalisation du TROD angine, le modèle utilisé, depuis quand la pharmacie possède le test ainsi que le nombre de tests réalisés sur les 12 derniers mois.

Nous voyons dans le tableau X que parmi les 25 pharmacies qui possèdent le TROD, 11 déclarent avoir reçu une formation contre 14 qui n'ont pas reçu de formation. Le modèle le plus populaire est de loin le EXACTOPRO STREPTATEST® du laboratoire Biosynex car 20 pharmacies déclarent utiliser ce modèle de TROD. Dix pharmacies déclarent posséder le TROD depuis 2019, huit depuis 2017, deux depuis 2016, quatre depuis 2015 et une seule depuis 2013. Enfin, sur les 12 derniers mois la valeur minimale de tests vendus est égale à 0 tandis que la valeur maximale est égale à 15. En moyenne, une pharmacie utilisant le TROD en a pratiqué 4,4 sur les 12 derniers mois.

Nous nous intéressons désormais aux questions qui concernent les 284 pharmacies ne possédant pas le TROD : les raisons pour lesquelles elles ne possèdent pas le TROD au sein de leur officine et si elles envisagent d'utiliser le TROD à partir de janvier 2020 lorsque celui-ci sera remboursé par la Sécurité Sociale pour les pharmaciens.

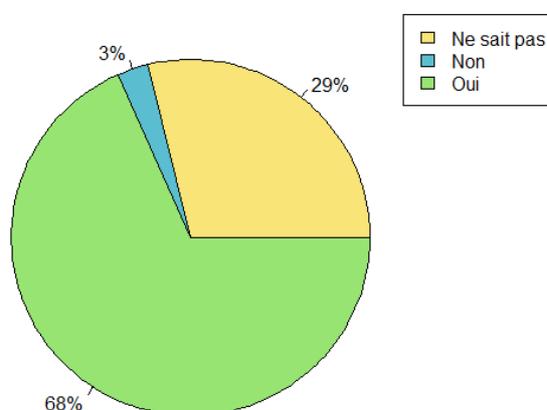
Le graphique 2 montre les raisons pour lesquelles les pharmacies ne possèdent pas le TROD.



Graphique 2 : Diagrammes en barres des raisons pour lesquelles les pharmacies n'effectuent pas le TROD (RStudio)

Parmi les 8 raisons possibles de ne pas posséder le TROD, les trois les plus évoquées par les pharmacies sont l'absence de formation, l'absence de remboursement par la sécurité sociale ainsi que le manque de connaissances par rapport au test. Les trois raisons les moins évoquées sont l'absence d'un espace de confidentialité pour la réalisation du TROD, la difficulté à intégrer le TROD dans la pratique quotidienne ainsi que le manque de temps.

Le diagramme circulaire 3 illustre si les pharmacies envisagent d'acquérir le TROD à partir du 1^{er} janvier 2020 lorsque celui-ci sera remboursé par l'assurance maladie pour les pharmaciens.

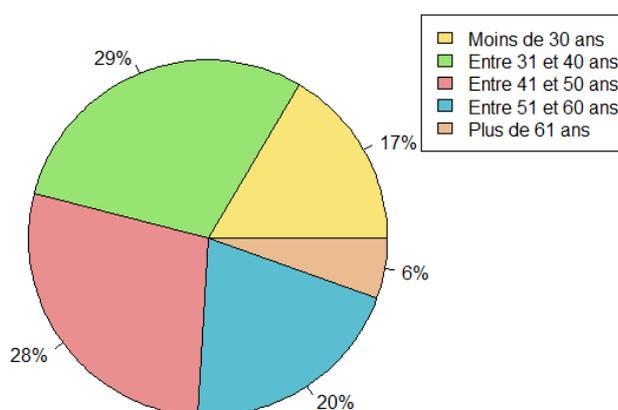


Graphique 3 : Diagramme circulaire des comportements de vente envisagés face au remboursement du TROD par la Sécurité Sociale au 1er janvier 2020 (RStudio)

Nous constatons d'après le graphique 3 que la majorité des pharmacies déclarent envisager d'obtenir le TROD au 1^{er} janvier 2020 tandis que seules 3% ont répondu non.

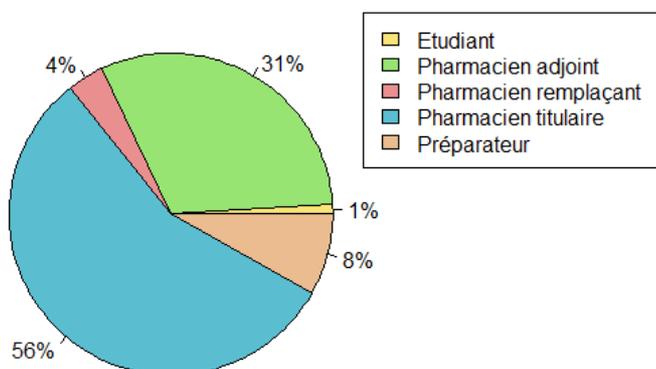
Enfin, nous nous intéressons aux questions qui concernent les 309 pharmacies de la base : le sexe de la personne enquêtée, sa tranche d'âge, son statut dans la pharmacie, la typologie de la pharmacie, le département, le nombre de patients par jour, l'effectif total dans la pharmacie ainsi que le nombre de pharmaciens dans la pharmacie.

Tout d'abord, d'après le tableau X nous voyons que deux personnes sur trois ayant répondu au questionnaire est une femme. Les départements les plus représentés dans la base sont la Gironde, la Sarthe ainsi que la Loire-Atlantique.



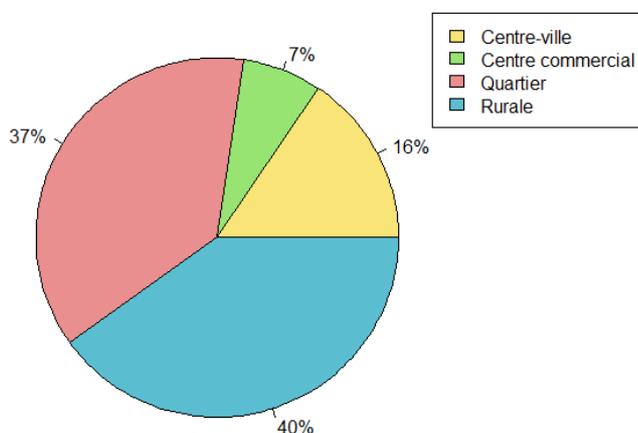
Graphique 4 : Diagramme circulaire des âges des personnes enquêtées (RStudio)

La tranche d'âge la plus représentée dans la base est la tranche des 31-40 ans avec 29% des personnes de la base, la deuxième tranche d'âge la plus représentée est la tranche des 41-50 ans avec 28% des personnes (graphique 4). La tranche d'âge la moins représentée est la tranche des plus de 61 ans avec 6% des individus.



Graphique 5 : Diagramme circulaire des statuts des personnes enquêtées (RStudio)

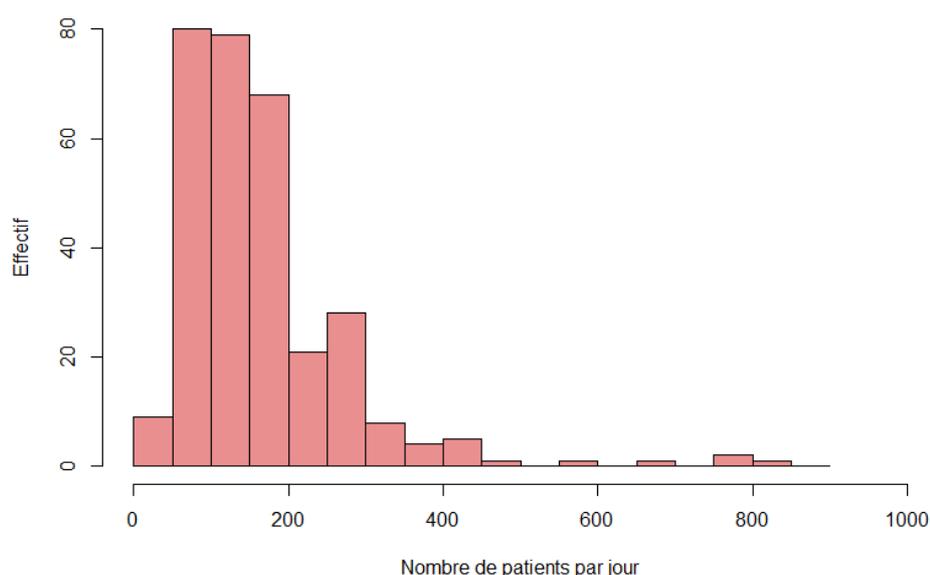
La majorité des personnes enquêtées sont pharmaciens titulaires car elles représentent 56% de la base (graphique 5), le fait d'avoir autant de pharmaciens titulaires est intéressant car il est très probable que ce sont ces personnes qui sont à l'origine de la décision de posséder ou non le TROD dans la pharmacie. Les pharmaciens adjoints représentent quant à eux 31% de la base.



Graphique 6 : Diagramme circulaire des typologies des pharmacies de la base (RStudio)

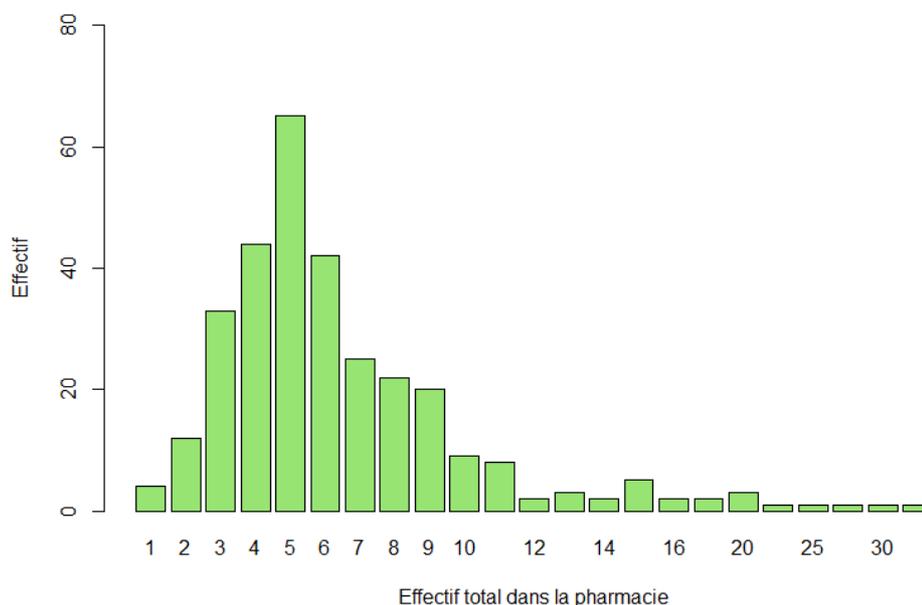
Nous voyons d'après le graphique 6 que 40% des pharmacies de la base sont des pharmacies rurales tandis que 37% sont des pharmacies de quartier.

Le graphique 7 montre le nombre de patients par jour dans les pharmacies de la base, les intervalles choisis sont des pas de 50.



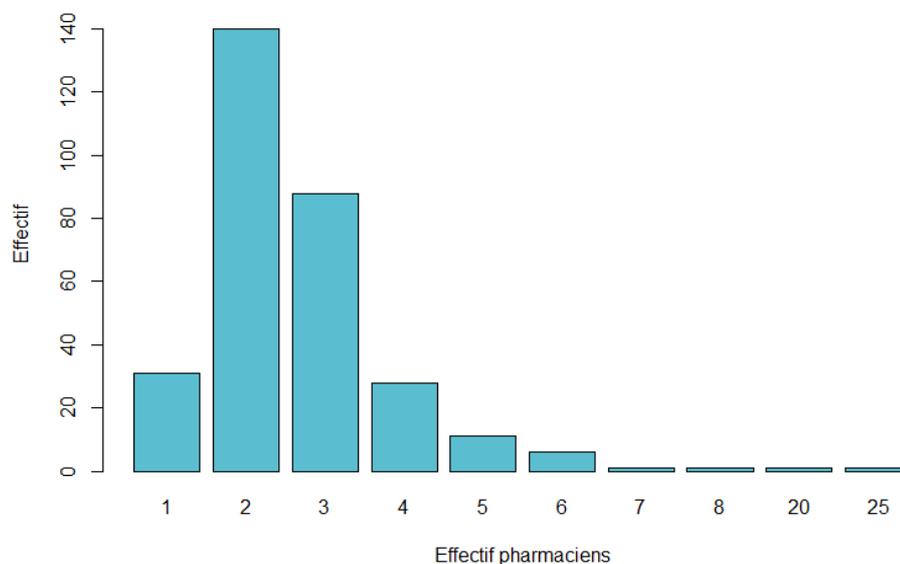
Graphique 7 : Histogramme du nombre de patients par jour dans la pharmacie (RStudio)

Nous voyons que les valeurs sont surtout concentrées entre 50 et 300 patients par jour. La moyenne des patients par jour est égale à 176 patients, la valeur minimale est de 45 et la valeur maximale est égale à 850.



Graphique 8 : Diagramme en barres de l'effectif total dans la pharmacie (RStudio)

L'effectif total qui revient le plus dans la base est de 5 personnes exerçant dans une pharmacie (graphique 8). L'effectif total moyen d'une pharmacie est de 6,6 personnes. Certaines pharmacies sont de très grande taille puisque nous trouvons par exemple une pharmacie avec 52 employés.

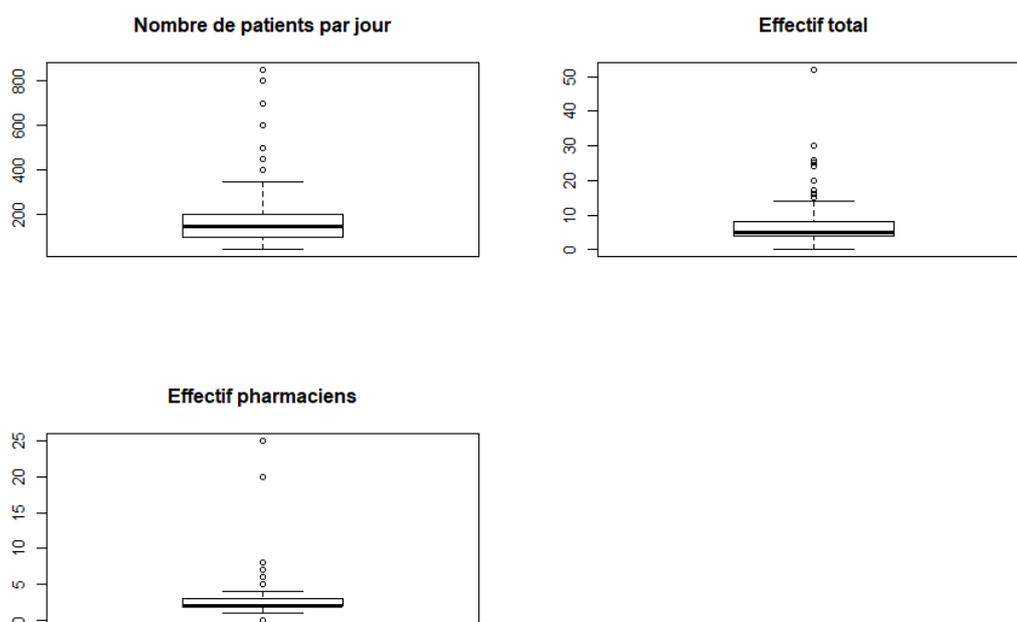


Graphique 9 : Diagramme en barres de l'effectif pharmaciens (RStudio)

L'effectif total qui revient le plus dans la base est de 2 pharmaciens exerçant dans une pharmacie (graphique 9). L'effectif moyen des pharmaciens est de 2,7 personnes. Nous remarquons que les pharmacies ayant plus de 6 pharmaciens sont très peu nombreuses dans la base.

IV.2.2 Identification des individus atypiques

Nous allons maintenant identifier les individus atypiques (aussi appelés outliers) de la base sur les variables quantitatives. Seules les 8 dernières variables pourront être utilisées dans l'analyse puisqu'elles concernent toutes les observations de la base. C'est pourquoi nous allons vérifier la présence de points atypiques sur les variables concernant le nombre de patients par jour, l'effectif total ainsi que l'effectif des pharmaciens. Pour identifier les points atypiques potentiels nous visualisons les trois variables à l'aide de boxplots (figure 23).

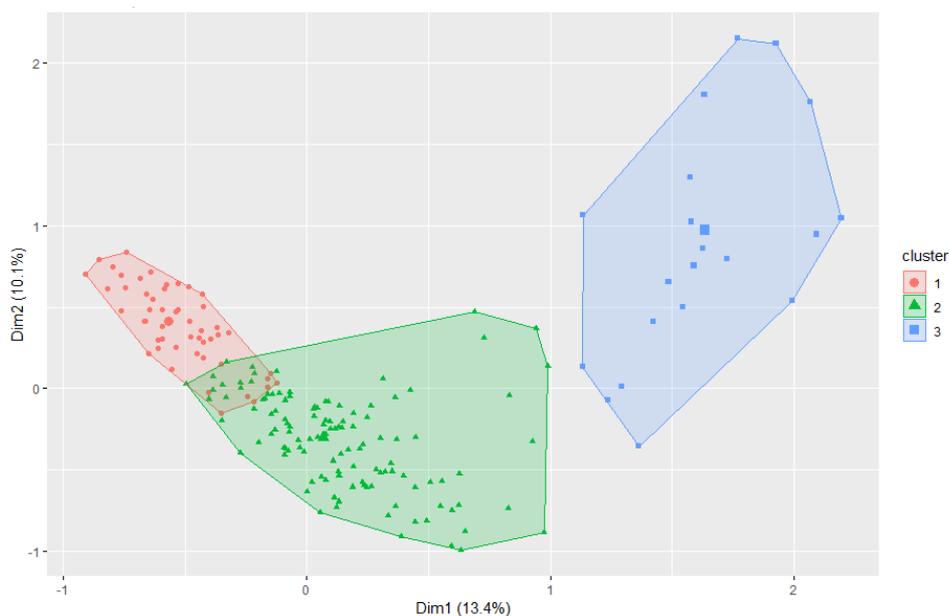


Graphique 10 : Boxplots pour les trois variables quantitatives (RStudio)

La présence de points atypiques potentiels se visualise facilement, il suffit de regarder le nombre de points qui apparaissent sur les graphiques. Par exemple, pour le nombre de patients par jour, toutes les valeurs qui vont au-delà d'environ 400 sont potentiellement atypiques. Cependant, pour savoir si ces points sont réellement atypiques, il faut effectuer le test statistique ESD. Nous testons les hypothèses suivantes :

- H0 : La variable n'admet aucun outliers
- H1 : La variable admet des outliers

À partir des axes factoriels obtenus par l'ACM nous allons effectuer une HCPC. Une HCPC est une classification hiérarchique sur des composantes principales. Il s'agit de regrouper les individus en groupes (aussi appelées clusters) les plus homogènes possibles. L'algorithme préconise de retenir trois groupes. Le graphique 11 montre la projection des individus sur le plan ACM colorés selon leur affectation à un groupe.



Graphique 12 : Projection des individus et de leur affectation à un groupe sur le plan ACM (RStudio)

À partir du tableau présent dans l'annexe 5 nous pouvons savoir ce qui caractérise le plus les individus de chaque groupe. Le premier groupe coloré en rouge représente surtout les petites pharmacies (moins de 5 employés, moins de 100 patients par jour) ayant un pharmacien titulaire de plus de 61 ans. Ces pharmacies seraient celles qui ne possèdent pas le TROD à l'officine. En effet 98,8% des pharmacies appartenant à ce groupe n'utilisent pas le TROD.

Le second groupe coloré en vert représente surtout les pharmacies de taille intermédiaire (entre 5 et 10 employés, entre 100 et 200 patients) avec des répondants de moins de 30 ans. Cependant l'annexe 5 ne nous donne aucune indication quant au comportement de ce groupe par rapport à l'utilisation ou non du TROD.

Pour finir, le troisième groupe coloré en bleu est celui qui possède le moins de pharmacies car sur le graphique 11 nous voyons que peu de points sont colorés en bleus. Ces pharmacies sont de grande taille (plus de 10 employés, entre 300 et plus de 400 patients par jour). Ces pharmacies seraient les plus susceptibles de posséder le TROD, en effet 22% des pharmacies de la base utilisant le TROD appartiennent à ce groupe.

Pour conclure sur notre analyse de cluster, nous voyons que la taille de la pharmacie en terme de patients par jour et d'effectif semble jouer un rôle important sur la décision de posséder le TROD. Plus la pharmacie est de grande taille plus elle est susceptible de proposer le TROD. Nous pouvons aussi dire que l'âge a un impact négatif sur la possession du TROD à l'officine puisque les pharmaciens titulaires ayant plus de 61 ans seraient plus susceptibles que les autres tranches d'âge de ne pas utiliser le TROD.

Tableau XI : Récapitulatif des groupes et de leurs caractéristiques

<p>Groupe 1 <i>Non utilisateurs du TROD</i></p>	<p>Petites pharmacies (moins de 5 employés, moins de 3 pharmaciens, moins de 100 patients/jour). Pharmaciens titulaires de plus de 61 ans.</p>
<p>Groupe 2</p>	<p>Pharmacies de taille intermédiaire (entre 5 et 10 employés, entre 3 et 4 pharmaciens, entre 100 et 300 patients par jour).</p>
<p>Groupe 3 <i>Utilisateurs du TROD</i></p>	<p>Grandes pharmacies (plus de 10 employés, plus de 4 pharmaciens, plus de 300 patients par jours). Pharmacies situées dans les centres commerciaux.</p>

CONCLUSION

Les TROD contribuent au bon usage des antibiotiques en permettant d'éviter la mise en place d'un traitement antibiotique lorsque celui n'est pas nécessaire. Les tests présents sur le marché français sont fiables puisqu'ils possèdent une bonne sensibilité et spécificité. Pourtant, un trop grand nombre d'angines sont traitées par antibiotiques alors que la majorité d'entre elles est d'origine virale.

Depuis 2002, les TROD de l'angine sont gratuitement mis à disposition des médecins généralistes par l'Assurance Maladie. Malgré cette démarche, les TROD restent sous-utilisés dans les cabinets médicaux avec moins d'un médecin généraliste sur 2 (39,7%) qui en a commandé en 2017 (53). Les principaux freins à l'utilisation du TROD sont le manque de temps, les difficultés techniques pour leur réalisation et la présomption du diagnostic d'après la clinique. Les médecins ont un manque de confiance dans le test. Il pourrait s'avérer nécessaire de changer la perception des médecins sur l'intérêt diagnostique des TROD par le biais de formations. L'étude Bourguignonne de 1998 avait montré une diminution de prescription d'antibiotique de 51% à la suite d'une unique séance de formation (79).

Face à la faible utilisation du TROD par les médecins, un arrêté publié le 11 juin 2013 a autorisé la réalisation du TROD par les pharmaciens d'officine (93). A la suite d'une plainte du Syndicat national des médecins biologiques, cet arrêté a été annulé le 8 avril 2015 (94). Finalement, l'arrêté du 1^{er} août 2016 autorise à nouveau les pharmaciens à réaliser le TROD pour la détection des angines à SBHA (95). Notre enquête a montré que peu de pharmacies françaises possédaient le TROD en 2019. Sur un échantillon de 309 pharmacies, seules 25 pharmacies avaient le TROD au moment du questionnaire. Cent vingt-sept pharmacies sur 284 évoquaient l'absence de remboursement par l'Assurance Maladie comme raison de non-utilisation. Nous pouvons donc légitimement espérer une implication des pharmaciens dans la réalisation des tests suite à leur prise en charge prévue depuis le 30 janvier 2020.

Avec une augmentation de l'utilisation des TROD par les pharmaciens officinaux, nous espérons observer une diminution des consommations d'antibiotiques, une diminution des coûts et des effets indésirables pour les patients souffrant d'angine, et à terme un impact sur les résistances.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pilly, E. et Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Alinéa Plus; 2020. p. 45-52.
2. Toubiana L, Clarisse T, N'Guyen T, et al. Observatoire Hivern@ le-KhiObs: surveillance épidémiologique des pathologies hivernales de la sphère ORL chez l'enfant en France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2009;(1).
3. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), et al. Les infections ORL, 10e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Médecine Mal Infect [Internet]. juin 1996 [cité 20 juillet 2018];26:1-7. Disponible sur: http://umvf.omsk-osma.ru/infectiologie/www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/orl.pdf
4. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Argumentaire. Médecine Mal Infect [Internet]. déc 2005 [cité 20 juillet 2018];35(12):578-618. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X05002556>
5. Shaikh N, Leonard E et Martin J. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. Pediatrics. sept 2010;126(3): 557-564. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2648>
6. Aalbers J, O'Brien KK, Chan W-S, Falk GA, Teljeur C, Dimitrov BD, et al. Predicting streptococcal pharyngitis in adults in primary care: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs and validation of the Centor score. BMC Med [Internet]. déc 2011 [cité 21 juillet 2018];9(1):67. Disponible sur: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-67>
7. Long SS, Prober CG, Fischer M. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases E-Book. Elsevier Health Sciences; 2017. 1691 p.
8. SANOFI. Streptococcus pyogenes (streptocoque) [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/streptocoque>
9. Microbia. Les streptocoques [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <http://microbia.free.fr/TS2ABM/Systematique/Streptococcus.pdf>
10. CNR-Strep. Infections à Streptococcus pyogenes ou streptocoque du groupe A [Internet]. [cité 2 septembre 2018]. Disponible sur: <https://cnr-strep.fr/index.php/infections-a-streptocoque/infection-a-streptocoque-du-groupe-a>
11. Romain AS. Les méningites à streptocoque chez l'enfant de moins de 1 an en France entre 2001 et 2014 [Internet]. [cité 2 septembre 2018]. Disponible sur: <https://www.jpédiatrie.com/wp-content/uploads/2019/01/17H-ROMAIN-JPP.0510.MenGBS.pdf>
12. Cywes C et Wessels M. Group A Streptococcus tissue invasion by CD44-mediated cell signalling. Nature. 2001;414(6864): 648-652.

13. McMillan DJ, Drèze P-A, Vu T, Bessen DE, Guglielmini J, Steer AC, et al. Updated model of group A Streptococcus M proteins based on a comprehensive worldwide study. *Clin Microbiol Infect*. mai 2013 [cité 21 mars 2020];19(5):E222-9. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12134>
14. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clinical microbiology reviews*. 2000;13(3): 470-511.
15. Beall B, Facklam R, Thompson T. Sequencing emm-specific PCR products for routine and accurate typing of group A streptococci. *Journal of clinical microbiology*. apr 1996;34(4): 953-958.
16. Cole JN, Barnett TC, Nizet V, Walker MJ. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. oct 2011 [cité 8 septembre 2018];9(10):724-36. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2648>
17. Plainvert C, Tazi A, Poyart C. CNR-Strep. Rapport d'activité 2016 [Internet]. 2017 [cité 9 septembre 2018]. Disponible sur: https://cnr-strep.fr/images/CNR-STREP/rapport/rapport_CNR-strep_2016.pdf
18. Ellen RP, Gibbons RJ. M Protein-Associated Adherence of *Streptococcus pyogenes* to Epithelial Surfaces: Prerequisite for Virulence. *Infect Immun* [Internet]. 1972 [cité 9 septembre 2018];5(5):826-30. Disponible sur: <https://IAI.asm.org/content/5/5/826>
19. Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, éditeurs. *Streptococcus pyogenes : Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016 [cité 10 septembre 2018]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343616/>
20. Steer AC, Carapetis JR, Dale JB, Fraser JD, Good MF, Guilherme L, et al. Status of research and development of vaccines for *Streptococcus pyogenes*. *Vaccine* [Internet]. 3 juin 2016 [cité 11 septembre 2018];34(26):2953-8. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16300706>
21. Ozberk V, Pandey M, Good MF. Contribution of cryptic epitopes in designing a group A streptococcal vaccine. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 3 août 2018 [cité 11 septembre 2018];14(8):2034-52. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2018.1462427>
22. Bidet P, Bonacorsi S. Facteurs de pathogénicité de *Streptococcus pyogenes*. *Archives de pédiatrie*. 14 nov 2014; 21: S54-S61.
23. Aubry K, Babin E, Barry B et al. *Référentiel Collège d'ORL*. 4^{ème} éd. Paris: Elsevier Health Sciences; 2017. 360 p.
24. Blanc A. Angine: du Trod à la prise en charge des patients. *Le Moniteur des Pharmacies*. 22 février 2020;cahier 2(3309). 16 p.
25. Santé Publique France. Diphtérie [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/diphtherie>

26. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The Diagnosis of Strep Throat in Adults in the Emergency Room. *Med Decis Making* [Internet]. 1 août 1981 [cité 22 septembre 2018 2020];1(3):239-46. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/0272989X8100100304>
27. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Can Med Assoc J*. 1998;158(1): 75-83.
28. VIDAL. Angine - La maladie [Internet]. [cité 12 février 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1441/angine/la_maladie/
29. Mirabel M, Ferreira B, Sidi D, Lachaud M, Jouven X, Marijon E. Rhumatisme articulaire aigu: Perspectives. *médecine/sciences* [Internet]. juin 2012 [cité 15 octobre 2018];28(6-7):633-8. Disponible sur: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2012286017>
30. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990–2015 [Internet]. 2017 [cité 16 octobre 2018]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1603693?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
31. Olivier C, Portier H, Cohen R et al. Rhumatisme articulaire aigu: résultats d'une enquête nationale (1995–1997). *Bull Épi Hebdom* [Internet]. 23 mars 1999 [cité 15 octobre 2018];12: 45-47. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/rhumatisme-articulaire-aigu-resultats-d-une-enquete-nationale-1995-1997>
32. Rodriguez-Iturbe B, Haas M. Post-Streptococcal Glomerulonephritis. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, éditeurs. *Streptococcus pyogenes : Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016 [cité 17 octobre 2018]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333429/>
33. Haute Autorité de Santé. Contenu métier DataSet Antibiothérapie des infections respiratoires hautes [Internet]. 22 juillet 2015 [cité 12 février 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-02/dataset_contenu_metier_infections_respiratoires_hautes.pdf
34. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [cité 12 février 2019]; Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000023.pub4/epdf/full>
35. Berthélémy S. Conseils à un patient souffrant d'une angine. *Actual Pharm* [Internet]. Mars 2016 [cité 21 février 2019];55(554): 35-38. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370016300076>
36. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Aldington DJ. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain* [Internet]. 2015 [cité 20 mai 2019];19(9):1213-23. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejp.649>

37. Piroulas C. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et angine: augmentation du risque de phlegmons ?. [Thèse de doctorat]. [Paris, France]: Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines; 2017. 52 p.
38. CRPV Tours et Marseille. Infections bactériennes graves (de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL) rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatismale. 2019. 81 p.
39. ANSM. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information [Internet]. avril 2019 [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>
40. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. juin 2014. 35 p.
41. OFMA. Évolution des ventes d'antalgiques non opioïdes (paracétamol, ibuprofène) en France de 2005 à 2016. [Internet]. mars 2018 [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/evolution-ventes-dantalgiques-non-opioides-paracetamol-ibuprofene-france-de-2005-a-2016/>
42. EurekaSanté par VIDAL. Comment soulager un mal de gorge ? [Internet] [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/nez-gorge-oreilles/angine-mal-gorge-adulte.html>
43. République française. Arrêté du 20 mai 2019 modifiant les exonérations à la réglementation des substances vénéneuses [Internet]. Légifrance du 20 mai 2019 [cité le 29 mai 2019] Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038492277&categorieLien=id>
44. Prescrire. Maux de gorge: alpha-amylase à écarter des soins [Internet]. avril 2019 [cité le 28 février 2020] Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/57246/0/NewsDetails.aspx>
45. Société Française d'ORL. Recommandation pour la pratique clinique: amygdalectomie de l'enfant [Internet]. 25 mars 2010 [cité le 31 mai 2019] Disponible sur: https://www.orlfrance.org/wp-content/uploads/2017/06/Reco_Amygdalectomie_enfant_argumentaire_2010.pdf
46. Haute Autorité de Santé. Amygdalectomie avec ou sans adénoïdectomie chez l'enfant ou l'adolescent (moins de 18 ans) – Synthèse de données de la littérature [Internet]. déc 2012 [cité le 31 mai 2019] Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-05/amygdalectomie_avec_ou_sans_adenoïdectomie_chez_lenfant_ou_ladolescent_moins_de_18_ans_-_note_de_problematique.pdf
47. Institut Pasteur. Résistance aux antibiotiques [Internet]. mars 2017 [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>

48. Ministère des Solidarités et de la Santé. L'antibiorésistance: pourquoi est-ce si grave ? [Internet]. sept 2019 [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
49. IFOP. Les français et la résistance aux antibiotiques. [Internet]. nov 2017 [cité 23 août 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/sondage_ifop_antibioresistance.pdf
50. INSERM. Résistance aux antibiotiques [Internet]. mars 2018 [cité 23 août 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>
51. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. janv 2017. 41 p.
52. ANSM. Liste des antibiotiques critiques – Actualisation 2015. fév 2016. 14 p.
53. ANSM. Consommation d'antibiotiques et résistances aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé ! [Internet]. nov 2018 [cité 24 août 2019]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e25454dce9ff7e20d7560e7d271dd219.pdf
54. Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer, en charge des relations internationales sur le climat. Antibiorésistance et environnement [Internet]. fév 2017 [cité 24 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Théma%20-%20Antibiorésistance%20et%20environnement.pdf>
55. Madis Phileo. Les tests rapides, outils essentiels de la lutte contre l'antibiorésistance – 10 propositions en faveur du déploiement et du développement des tests rapides en France [Internet]. nov 2016 [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <http://legacy.bd.com/leaving/?/resource.aspx?IDX=35338>
56. ANSM. La consommation d'antibiotiques en France en 2016. déc 2017. 18 p.
57. Santé Publique France. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France de 2009 à 2018. Synthèse des indicateurs mis en ligne sur Géodes [Internet]. nov 2019 [cité 10 janvier 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/documents/rapport-synthese/consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-de-2009-a-2018.-synthese-des-indicateurs-mis-en-ligne-sur-geodes>
58. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. janv 2019 [cité 16 mars 2020];19(1):56-66. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30605-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30605-4/abstract)

59. Le Monde. Enquête sur les usines d'antibiotiques indiennes, fabriques d'antibiorésistance [Internet]. déc 2018 [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2018/12/10/les-usines-d-antibiotiques-indiennes-sont-des-fabriques-d-antibioresistance_5395476_1650684.html
60. FRB. La pollution antibiotique des eaux de surface: occurrence et effets [Internet]. juin 2019 [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.fondationbiodiversite.fr/la-pollution-antibiotique-sur-les-eaux-de-surface-occurrence-et-effets/>
61. République française. Code de la Santé Publique – Article L5221-1 [Internet]. Legifrance du 3 mars 2001 [cité le 30 septembre 2019] Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006690312&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20000622>
62. République française. Code de la Santé Publique – Article L6211-3 [Internet]. Legifrance du 26 janvier 2016 [cité le 30 septembre 2019] Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000031917247&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160128>
63. ANSM. Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'améliorations. sept 2012. 76 p.
64. ANSM. Recommandations pour le bon usage des autotests vendus en pharmacie – Point d'information [Internet]. fév 2018 [cité 10 octobre 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Recommandations-pour-le-bon-usage-des-autotests-vendus-en-pharmacie-Point-d-information>
65. Académie Nationale de Pharmacie. Autotests-TROD, Rôle du pharmacien d'officine. déc 2017. p. 59.
66. Directive 98/79/CE du Parlement Européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. [Internet]. [cité le 15 novembre 2019] Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0079:20090807:FR:PDF>
67. Haute Autorité de Santé. Parcours du dispositif médical en France – Guide pratique [Internet]. nov 2017 [cité le 16 novembre 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf
68. Règlement (UE) 2017/746 du Parlement Européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission [Internet]. [cité le 15 novembre 2019] Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=EN>
69. ARS Montpellier. Journée régionale de matériovigilance et réactivigilance du 18 décembre 2018 [Internet]. [cité le 16 novembre 2019] Disponible sur: <http://www.mrvregionales.fr/wp-content/uploads/2019/01/Actualités-réglementaires-et-normatives.pdf>
70. Degoul S. Comment mesurer la performance d'un test diagnostique ? Présentation et comparaison d'indicateurs. [Thèse de doctorat]. [Lille, France]: Université de Lille 2; 2016. 70 p.

71. Nendaz MR, Perrier A. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative d'un test diagnostique. Revue des maladies respiratoires [Internet]. 2004 [cité 3 octobre 2019]; 21(2) : 390-393. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/144227>
72. ANSM. Tests de Diagnostic Rapide des angines à Streptocoque du groupe A : Étude comparative de la sensibilité et de la praticabilité de 16 dispositifs médicaux de diagnostic in vitro dans le cadre d'un contrôle du marché effectué par l'Afssaps en juillet 2002 [Internet]. 2003 [cité le 22 octobre 2019] Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-Operations-d-evaluations-et-de-controle-du-marche/Dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-Operations-d-evaluations-et-de-controle-du-marche/TDR-Strep-A-Tests-de-Diagnostic-Rapide-des-angines-a-Streptocoque-du-groupe-A>
73. ANSM. État des lieux des tests oro-pharyngés rapides des angines à streptocoque beta-hémolytique du groupe A. déc 2019. 10 p.
74. VIDAL. Angine – Prise en charge [Internet]. [cité 27 octobre 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1441/angine/prise_en_charge/
75. Securimed. Fiche technique Streptatest Test angine [Internet]. [cité le 15 septembre 2019]. Disponible sur: https://www.securimed.fr/media/cms/files/sefr/SEFR_TDS_0031_std.lang.all.pdf
76. Biosynex. Streptatest [Internet]. [cité le 15 septembre 2019]. Disponible sur: <https://www.biosynex.com/flyers/testpro/streptatest.pdf>
77. Biosynex. Formation Exacto Streptatest Observance PACA [Internet]. [cité le 11 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.urps-pharmaciens-paca.fr/wp-content/uploads/2019/10/Formation-EXACTO-STREPTATEST-Pharm-observance-PACA-.pdf>
78. Cohen J-F, Levy C, Bidet P et al. Faux positifs du test de diagnostic rapide du streptocoque du groupe A dans les angines de l'enfant. Archives de pédiatrie. 2012; 6(19): H145-H146. [https://www.doi.org/10.1016/S0929-693X\(12\)71183-1](https://www.doi.org/10.1016/S0929-693X(12)71183-1)
79. Académie Nationale de Médecine. Nouvelle stratégie de prise en charge des angines en France [Internet]. juin 2003 [cité le 20 janvier 2020]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/nouvelle-strategie-de-prise-en-charge-des-angines-en-france/>
80. Rabany P, Lepourez B, Aubert JP. TDR : quand l'utiliser ?. Revue du praticien – médecine générale [Internet]. déc 2003 [cité le 20 janvier 2020];17(633): 1581-1584. Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/publications.documents/3392_031201-RPMG-TDR-MG_2003_633_1581.pdf
81. République française. Code de la Santé Publique – Article L6211-8 [Internet]. Legifrance du 16 janvier 2010 [cité le 23 janvier 2020] Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000021708758&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20100116>

82. Portier H. Le test de diagnostic rapide du streptocoque beta-hémolytique du groupe A dans les angines, trois ans après sa mise à disposition en ville [Internet]. La lettre de l'infectiologie. mai-juin 2006 [cité le 22 janvier 2020];21(3): 113-114. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/12249.pdf>
83. Pajot M, Asseray N, Leux C, Senand R, Garnier F, Potel G, et al. Utilisation des tests de diagnostic rapide de l'angine en médecine générale. Enquête réalisée de novembre 2006 à janvier 2007 dans les Pays de la Loire. Presse Médicale [Internet]. avril 2010 [cité 25 janvier 2020];39(4):e77-85. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498209003522>
84. Cornaglia C, Robinet J, Partouche H. Évolution de la pratique du test diagnostic rapide (TDR) de l'angine streptococcique parmi les médecins généralistes, maîtres de stage de la faculté de médecine Paris Descartes: 2005–2007. Médecine Mal Infect [Internet]. juin 2009 [cité 25 janvier 2020];39(6):375-81. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X0900064X>
85. Michel AL. Enquête de pratique sur l'utilisation du test de diagnostic rapide dans les angines en médecine générale en Haute-Savoie. [Thèse de doctorat]. [Grenoble, France]: Université de Joseph Fourier; 2011. 48 p.
86. Saunier A. Utilisation du test de diagnostic rapide des angines en médecine générale : analyse des pratiques des médecins généralistes installés en Haute Vienne. [Thèse de doctorat]. [Limoges, France]: Université de Limoges; 2012. 99 p.
87. Pulcini C, Pauvif L, Paraponaris A, Verger P, Ventelou B. Perceptions and attitudes of French general practitioners towards rapid antigen diagnostic tests in acute pharyngitis using a randomized case vignette study. J Antimicrob Chemother [Internet]. juin 2012 [cité 27 janvier 2020];67(6):1540-6. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dks073>
88. Park M, Hue V, Dubos F, Lagrée M, Pruvost I, Martinot A. Motifs de la mauvaise utilisation des tests de diagnostic rapide du streptocoque de groupe A en médecine libérale. Arch Pédiatrie [Internet]. oct 2013 [cité 27 janvier 2020];20(10):1083-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929693X13003941>
89. Girard T. Le test de diagnostic rapide dans l'angine est-il un enjeu de santé publique en Savoie ?. [Thèse de doctorat]. [Grenoble, France]: Université de Joseph Fourier; 2014. 58 p.
90. Pinsonneau R. Enquête sur l'utilisation du test de détection rapide streptococcique dans la prise en charge de l'angine par les médecins généralistes de Charente-Maritime. [Thèse de doctorat]. [Poitiers, France]: Université de Poitiers; 2016. 92 p.
91. Magne H. Utilisation du test de diagnostic rapide dans la prise en charge de l'angine de l'enfant chez les médecins généralistes hauts-normands. [Thèse de doctorat]. [Rouen, France]: Université de Rouen; 2016. 55 p.
92. Benbahi D. Impact du test de diagnostic rapide sur l'intention initiale de prescription d'antibiotiques par les médecins généralistes maîtres de stage à la faculté de médecine d'Aix-Marseille dans la prise en charge des angines. 2017. [Thèse de doctorat]. [Marseille, France]: Université Aix-Marseille; 2017. 61 p.

93. République française. Arrêté du 11 juin 2013 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques [Internet]. Légifrance du 11 juin 2013 [consulté le 21 septembre 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027545594&categorieLien=id>
94. Conseil d'État, 1^{ère} – 6^{ème} SSR, 08/04/2015, 371236, Inédit au recueil Lebon [Internet]. Légifrance du 8 avril 2015 [consulté le 21 septembre 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?idTexte=CETATEXT000030462876>
95. VIDAL. Tests rapides d'orientation diagnostique: le Conseil d'État annule l'arrêté fixant leurs nouvelles conditions de réalisation [Internet]. avril 2015 [cité le 21 septembre 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/15358/tests_rapides_d_orientation_diagnostique_le_conseil_d_etat_annule_l_arrete_fixant_leurs_nouvelles_conditions_de_realisation/
96. Démarches administratives. Les tests d'angine en pharmacie remboursés à partir de 2020 [Internet]. avril 2019 [cité le 23 septembre 2019]. Disponible sur: <https://demarchesadministratives.fr/actualites/les-tests-dangine-en-pharmacie-rembourses-a-partir-de-2020>
97. Ministère des Solidarités et de la Santé. Faciliter l'accès pour tous aux tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) pour l'angine [Internet]. mars 2019 [cité le 24 septembre 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/priorite-prevention-rester-en-bonne-sante-tout-au-long-de-sa-vie-11031/priorite-prevention-les-mesures-phares-detaillees/article/faciliter-l-acces-pour-tous-aux-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-trod>
98. FSPF. Rémunération des TROD angine à l'officine: report au printemps 2020 [Internet]. déc 2019 [cité le 3 janvier 2019]. Disponible sur: <http://www.fspf.fr/fspf-services/breves/remuneration-trod-angine-officine-report-au-printemps-2020>
99. Ballorini M. Utilisation du test de diagnostic rapide des angines en Officine: Étude pilote sur le bassin de Santé de Montauban. [Thèse de doctorat]. [Toulouse, France]: Université Toulouse III Paul Sabatier; 2014. 103 p.
100. Boudière L. Expérimentation de la réalisation de test oro-pharyngé d'orientation diagnostique pour les angines à streptocoque β -hémolytique du groupe A par les pharmaciens d'officine en Lorraine: mise en place, suivi et analyse des résultats de l'étude. [Thèse de doctorat]. [Lorraine, France]: Université Lorraine; 2017. 158 p.
101. ARS Grand Est. Bilan de l'expérimentation de dépistage de l'angine en officine [Internet]. janv 2017 [cité le 12 février 2020]. Disponible sur: <https://www.grand-est.ars.sante.fr/bilan-de-lexperimentation-de-depistage-de-langine-en-officine>
102. Le Quotidien du Pharmacien. TROD angine à l'officine: accord sur les tarifs [Internet]. sept 2019 [cité le 23 septembre 2019]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/09/11/trod-angine-lofficine-accord-sur-les-tarifs_279650

103. Assurance Maladie. Signature de l'avenant 18 sur les TROD de l'angine [Internet]. oct 2019 [cité le 4 octobre 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/loire-atlantique/pharmacien/actualites/signature-de-lavenant-18-sur-les-trod-de-langine>
104. République française. Arrêté du 30 janvier 2020 fixant les tests de diagnostic rapide pouvant être réalisés par les pharmaciens et qui donnent lieu à la tarification de la prestation prévue au 16° de l'article L.162-16-1 du code de la sécurité sociale [Internet]. Légifrance du 30 janvier 2020 [consulté le 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041514880&categorieLien=id>

▼B

ANNEXE II

LISTE DES DISPOSITIFS VISÉS À L'ARTICLE 9, PARAGRAPHES 2
ET 3

Liste A

- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détermination des groupes sanguins suivants: système ABO, rhésus (C, c, D, E, e) anti-kell.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détection, la confirmation et la quantification dans des spécimens humains de marqueurs de l'infection HIV (HIV 1 et 2), HTLV I et II et hépatite B, C et D.

Liste B

- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détermination des groupes sanguins suivants: anti-Duffy et anti-Kidd.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détermination d'anticorps irréguliers antiérythrocytaires.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détection et la quantification dans des échantillons humains des infections congénitales suivantes: rubéole, toxoplasmose.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour le diagnostic de la maladie héréditaire suivante: phénylcétonurie.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détermination des infections humaines suivantes: cytomégalovirus, chlamydia.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détermination des groupes tissulaires HLA suivants: DR, A et B.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détermination du marqueur tumoral suivant: PSA.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, ainsi que le logiciel, spécifiquement destinés à l'évaluation du risque de trisomie 21.
- Les dispositifs destinés aux autodiagnostic suivants, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle: dispositif pour la mesure du glucose sanguin.

Annexe 1 : Classification des DMDIV selon la directive 98/78/EC

Réactifs	Distributeurs	Résultats obtenus sur 4 souches différentes de Streptococcus pyogenes	Praticabilité score/38
BD LINK 2 STREP A TEST	Becton Dickinson	3 souches détectées à 106 UFC/ml 1 souche détectée à 107 UFC/ml	33/38
CLEARVIEW STREP A	Oxoid	2 souches détectées à 106 UFC/ml 2 souches détectées à 107 UFC/ml	29/38
IM STREP A	International Microbio	2 souches détectées à 105 UFC/ml 2 souches détectées à 106 UFC/ml	33/38
MRX REVEAL STREP A	J2L Elitech	2 souches détectées à 106 UFC/ml 2 souches détectées à 107 UFC/ml	14,5/38
QUICK VUE DIPSTICK STREP A TEST	PBS Organics	1 souche détectée à 105 UFC/ml 3 souches détectées à 106 UFC/ml	34/38
QUICK VUE PLUS STREP A TEST	PBS Organics	2 souches détectées à 105 UFC/ml 2 souches détectées à 106 UFC/ml	34/38
SIGNIFY STREP A	Abbott	3 souches détectées à 105 UFC/ml 1 souche détectée à 106 UFC/ml	33/38
STREP A OIA MAX	BioMedical Diagnostics	2 souches détectées à 105 UFC/ml 2 souches détectées à 106 UFC/ml	24/38
STREP A QUICK STICK	Ingen	2 souches détectées à 105 UFC/ml 2 souches détectées à 106 UFC/ml	34/38
STREP A SIGN	Servibio	2 souches détectées à 106 UFC/ml 2 souches détectées à 107 UFC/ml	19/38
STREPTATEST	Dectra Pharm	3 souches détectées à 105 UFC/ml 1 souche détectée à 106 UFC/ml	34,5/38
STREPTAVIT	PBS Organics	1 souche détectée à 105 UFC/ml 3 souches détectées à 106 UFC/ml	29,5/38
STREPTEST	Dectra Pharm	1 souche détectée à 105 UFC/ml 3 souches détectées à 106 UFC/ml	32,5/38
STREPTOP A	AllDiag	1 souche détectée à 105 UFC/ml 3 souches détectées à 106 UFC/ml	29,5/38
TEST PACK PLUS STREP A OBC II	Abbott	4 souches détectées à 105 UFC/ml	28/38
UNI-GOLD STREP A	Ingen	2 souches détectées à 105 UFC/ml 2 souches détectées à 106 UFC/ml	28/38

Annexe 2 : Classification de l'AFSAPS des 16 dispositifs en matière de sensibilité et de praticabilité (par ordre alphabétique)

Nom du dispositif	Nom du fabricant	Indications	Type de prélèvement	Température de réalisation	Temps de réalisation	Commentaires
Strep A sign	Vedalab	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	Température ambiante	10 minutes	
Strep A check	Vedalab	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	Température ambiante	10 minutes	Contrôle de qualité interne positif fourni
Test Rapide OnSite Strep A	CTK Biotech	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	Température ambiante	5-10 minutes	Contrôle de qualité interne fourni
QuickVue Dipstick Strep A Test	Quidel Corporation	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	Température ambiante	5 minutes	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni
QuickVue Inline Strep A test	Quidel Corporation	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	Température ambiante	5 minutes	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni
QuickVue+ Strep A Test	Quidel Corporation	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	température ambiante	5-10 minutes	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni
Strepta Test	Biosynex	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	Température ambiante	5-10 minutes	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni
SD Strep A	SD Standard Diagnostics	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	Température ambiante	5-10 minutes	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni
TrodAngine (2 formes)	AAZ-LMB	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	Température ambiante	5 minutes	Contrôle de qualité interne positif et négatif sur demande
Test-Angine	Laboratoire Nephrotek	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	Température ambiante	10 minutes	Contrôle de qualité interne fourni
OSOM Strep A Test	Sekisui Diagnostics	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	Température ambiante	5 minutes	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni
Clearview Strep A dipstick 2	Abon Bonpharm	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	Température ambiante	10 minutes	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni
TODA STREPD IAG A	Toda Pharma	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	Température ambiante	5-10 minutes	Contrôle de qualité interne fourni
NADAL Strep A Test	Nal von minden	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	Température ambiante	5 minutes	Contrôle de qualité interne fourni
StreptaTest OPTIMA strip	Biosynex	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	Température ambiante	5-10 minutes	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni
StreptaTest OPTIMA card	Biosynex	Détection de l'antigène des streptocoques du groupe A	Prélèvements pharyngés par écouvillonnage	Température ambiante	5-10 minutes	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni

Annexe 3 : Informations pratiques sur les 16 TROD angine disponibles sur le marché français en 2019

« Bonjour,

Étudiante en 6^{ème} année de Pharmacie filière officine à Nantes, je réalise ma thèse d'exercice sur l'utilisation du Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) de l'angine par les pharmaciens officinaux en France.

Je cherche à diffuser le plus largement possible mon questionnaire auprès des pharmaciens afin d'obtenir le plus grand nombre de réponses.

Est-il possible d'obtenir votre aide pour diffuser mon enquête auprès de votre réseau de pharmaciens ?

Veuillez trouver le lien menant à l'enquête : <https://kwiksurveys.com/s/VrI5sPpw>

En vous remerciant par avance pour votre réponse.

Cordialement,

Marine Coiffard »

Annexe 4 : E-mail type utilisé pour la diffusion du questionnaire

\$'1'	Cla/Mod	Mod/Cla	Global	p.value	v.test
EffectifTotal2=Moins de 5 employés	88.043478	94.186047	30.872483	5.354107e-54	15.472089
PatientsJour2=Moins de 100 patients	100.000000	61.627907	17.785235	2.818178e-36	12.577207
EffectifPharmaciens2=Moins de 3 pharmaciens	48.823529	96.511628	57.046980	1.051518e-21	9.571710
Statut=Pharmacien titulaire	36.094675	70.930233	56.711409	1.538424e-03	3.167336
TDR=0	30.797101	98.837209	92.617450	4.757325e-03	2.823022
Age=Plus de 61 ans	56.250000	10.465116	5.369128	2.130992e-02	2.302448
PatientsJour2=Entre 300 et 400 patients	0.000000	0.000000	4.026846	1.531669e-02	-2.424803
EffectifPharmaciens2=Plus de 4 pharmaciens	0.000000	0.000000	4.697987	7.478888e-03	-2.674733
TDR=1	4.545455	1.162791	7.382550	4.757325e-03	-2.823022
Typologie=Centre commercial	0.000000	0.000000	7.046980	5.794983e-04	-3.441033
EffectifTotal2=Plus de 10 employés	0.000000	0.000000	8.053691	1.890512e-04	-3.733215
Statut=Pharmacien adjoint	14.285714	15.116279	30.536913	1.510434e-04	-3.789348
Age=Moins de 30 ans	3.921569	2.325581	17.114094	1.565818e-06	-4.802647
PatientsJour2=Entre 200 et 300 patients	2.083333	1.162791	16.107383	3.686415e-07	-5.084476
PatientsJour2=Entre 100 et 200 patients	17.777778	37.209302	60.402685	2.644725e-07	-5.147151
EffectifPharmaciens2=Entre 3 et 4 pharmaciens	2.631579	3.488372	38.255034	5.161370e-18	-8.649747
EffectifTotal2=Entre 5 et 10 employés	2.747253	5.813953	61.073826	3.070034e-38	-12.929451

\$'2'	Cla/Mod	Mod/Cla	Global	p.value	v.test
EffectifTotal2=Entre 5 et 10 employés	95.60440	91.578947	61.073826	1.692516e-51	15.097085
PatientsJour2=Entre 100 et 200 patients	81.666667	77.368421	60.402685	2.022398e-15	7.939964
EffectifPharmaciens2=Entre 3 et 4 pharmaciens	88.59649	53.157895	38.255034	2.689716e-13	7.309083
PatientsJour2=Entre 200 et 300 patients	89.58333	22.631579	16.107383	1.659833e-05	4.306333
Age=Moins de 30 ans	84.31373	22.631579	17.114094	5.198894e-04	3.470294
Statut=Pharmacien adjoint	75.82418	36.315789	30.536913	3.781729e-03	2.895817
Statut=Pharmacien titulaire	58.57988	52.105263	56.711409	3.391310e-02	-2.121103
PatientsJour2=Plus de 400 patients	0.000000	0.000000	1.677852	5.887112e-03	-2.754004
EffectifPharmaciens2=Plus de 4 pharmaciens	14.28571	1.052632	4.697987	1.587756e-04	-3.776926
EffectifTotal2=Plus de 10 employés	20.83333	2.631579	8.053691	1.088202e-05	-4.398862
PatientsJour2=Entre 300 et 400 patients	0.000000	0.000000	4.026846	3.408634e-06	-4.644523
EffectifPharmaciens2=Moins de 3 pharmaciens	51.17647	45.789474	57.046980	1.353404e-07	-5.271463
PatientsJour2=Moins de 100 patients	0.000000	0.000000	17.785235	1.053830e-28	-11.115564
EffectifTotal2=Moins de 5 employés	11.95652	5.789474	30.872483	9.689605e-37	-12.661288

\$'3'	Cla/Mod	Mod/Cla	Global	p.value	v.test
EffectifTotal2=Plus de 10 employés	79.1666667	86.363636	8.053691	1.331109e-22	9.783070
PatientsJour2=Entre 300 et 400 patients	100.0000000	54.545455	4.026846	7.904167e-16	8.055675
EffectifPharmaciens2=Plus de 4 pharmaciens	85.7142857	54.545455	4.697987	6.772856e-14	7.492200
PatientsJour2=Plus de 400 patients	100.0000000	22.727273	1.677852	1.390799e-06	4.826319
Typologie=Centre commercial	42.8571429	40.909091	7.046980	2.068035e-06	4.746660
TDR=1	22.7272727	22.727273	7.382550	1.838425e-02	2.357787
Typologie=Rurale	3.3057851	18.181818	40.604027	2.455995e-02	-2.248255
TDR=0	6.1594203	77.272727	92.617450	1.838425e-02	-2.357787
PatientsJour2=Moins de 100 patients	0.0000000	0.000000	17.785235	1.127037e-02	-2.534202
EffectifTotal2=Moins de 5 employés	0.0000000	0.000000	30.872483	2.053467e-04	-3.712346
EffectifTotal2=Entre 5 et 10 employés	1.6483516	13.636364	61.073826	3.079562e-06	-4.665441
PatientsJour2=Entre 100 et 200 patients	0.5555556	4.545455	60.402685	1.653044e-08	-5.644872
EffectifPharmaciens2=Moins de 3 pharmaciens	0.0000000	0.000000	57.046980	2.748931e-09	-5.945929

Clef de lecture :

- 88,04% des individus qui possèdent la modalité « *Moins de de 5 employés* » possèdent la modalité "\$'1'"
- 94,18% des individus qui possèdent la modalité "\$'1'" possèdent la modalité « *Moins de 5 employés* »
- 30,87% de l'ensemble des individus possèdent la modalité « *Moins de de 5 employés* »

Annexe 5 : Modalités qui définissent le plus les groupes obtenus par l'HCPC (RStudio)

Vu, le Président du jury,

Édith BIGOT-CORBEL

Vu, le Directeur de thèse,

Nathalie CAROFF

Vu, le Directeur de l'UFR,

Gaël GRIMANDI

Nom - Prénoms : COIFFARD Marine Monique Suzanne

Titre de la thèse : L'utilisation par les pharmaciens officinaux du test rapide d'orientation diagnostique de l'angine.

Résumé de la thèse :

Selon l'OMS, l'antibiorésistance constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. Dans ce contexte, les pharmaciens officinaux sont mis à contribution depuis 2016 pour réaliser des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) de l'angine permettant de différencier l'origine virale ou bactérienne de l'infection. En effet, l'utilisation des antibiotiques reste trop importante dans cette pathologie alors qu'une prise en charge symptomatique est suffisante dans 8 cas sur 10. Afin de mener à bien cette mission, une coopération avec les médecins généralistes est essentielle.

Jusqu'à ce jour, l'utilisation des TROD par les pharmaciens officinaux est peu documentée. C'est pourquoi après avoir présenté le principe de ce test, ses performances et les aspects réglementaires, nous avons réalisé un état des lieux de leur utilisation en milieu communautaire. Nous rapportons ici les résultats d'une enquête menée à l'échelle nationale afin de connaître la proportion de pharmacies possédant le TROD en 2019, et les conditions de leur utilisation. Celles-ci étant encore peu nombreuses, le remboursement désormais acquis devrait permettre une généralisation rapide de ce test dans les officines françaises.

MOTS CLÉS

ANGINE, TEST RAPIDE D'ORIENTATION DIAGNOSTIC, ANTIBIOTIQUE, MEDECIN, PHARMACIEN OFFICINAL

JURY

PRÉSIDENT : Madame Édith BIGOT-CORBEL, MC-PH de Biochimie, Université de Nantes

ASSESEURS : Madame Nathalie CAROFF, PU de Bactériologie, Université de Nantes

Monsieur Jean-François HUON, MC-PH de Pharmacie Clinique,
Université de Nantes

Monsieur Marc PAHUD, Pharmacien, 159 Bd des Belges 44300 Nantes

Adresse de l'auteur : 20 Rue Félix Lemoine, 44300 Nantes