

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité des corticostéroïdes, utilisés seuls ou en ajout au traitement de référence, sur les symptômes du mal de gorge chez l'enfant et chez l'adulte ?

Référence Hayward C, Thompson MJ, Perera R, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10.

Analyse Laura Delobelle, étudiante en médecine (Master 4, UCL) ; David Tuerlinckx, Service de pédiatrie (infectiologie), Mont Godinne UCL ; Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Texte sous la responsabilité de la rédaction francophone

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse

Sources consultées

- bases de données Cochrane CENTRAL (5 juin 2012) incluant l'Acute Respiratory Infections (ARI) Group's specialised register, MEDLINE (via Ovid, 1966 à mai 2012), EMBASE (1974 à juin 2012), Cochrane DARE et la NHS Health Economics Database (juin 2012).
- recherche d'études en cours (International Clinical Trials Register de l'OMS)
- pas de restriction de langue ni de publication.

Etudes sélectionnées

- RCTs comparant corticostéroïdes (CS oraux, intramusculaires, dexaméthasone 8 à 10 mg, bêtaméthasone 8 mg ou prednisone 60 mg) versus placebo ou versus traitement clinique de référence chez des patients présentant un mal de gorge c'est-à-dire soit une tonsillite aiguë, soit une pharyngite (inflammation de l'oropharynx), soit un syndrome clinique de mal de gorge (douleur au niveau de la gorge, odynophagie)
- études exclues : patients hospitalisés (mais inclusion de celles concernant des patients vus aux urgences), patients avec une mononucléose infectieuse (MNI), mal de gorge post tonsillectomie ou intubation, abcès péri-tonsillaire
- inclusion finale de 8 études (sur les 712 références isolées).

Population étudiée

- 743 sujets (369 âgés de 5 à 21 ans et 374 âgés de 12 à 65 ans)
- un streptocoque bêta-hémolytique A est présent chez 44% des sujets, angine pultacée chez 47%
- tous les patients inclus dans les études reçoivent un antibiotique sauf dans 1 étude (antibiotique réservé aux patients GABHS positifs).

Mesure des résultats

- critères primaires : disparition ou amélioration des symptômes présentés par le patient et délai moyen de la disparition des symptômes et de la douleur

Contexte

Le mal de gorge (douleur pharyngée, pharyngite, tonsillite) est une pathologie motivant de nombreuses consultations en médecine générale : 9 patients sur 100 se présentant en consultation au Royaume-Uni¹ ; une tonsillite aiguë est le 8^{ème} diagnostic le plus fréquent (36,15/1 000 consultants/an dans les années 2000) en médecine générale en Belgique². Un antibiotique est souvent prescrit, malgré le bénéfice faible documenté³. Un corticostéroïde (CS) administré localement ou par voie systémique (orale ou parentérale), médicament à effet anti-inflammatoire connu, peut-il contribuer à diminuer les symptômes d'une inflammation de la gorge ? Une telle réduction du mal de gorge a été montrée en cas de mononucléose infectieuse (MNI)⁴. Peut-elle être généralisée à tous les maux de gorge, chez l'enfant comme chez l'adulte, et quelle est la balance bénéfice-risque pour ces médicaments aux effets indésirables identifiés nombreux ?

- critères secondaires : réduction de la douleur sur une échelle visuelle analogique (McGrath Facial Affective scale dans 1 étude), effets indésirables, jours d'incapacité scolaire ou de travail, fréquence des rechutes.

Résultats

- disparition complète de la douleur à 24 heures (N=4, n=286) : RR de 3,16 (IC à 95% de 1,97 à 5,08, I² 44%, NST de 4) pour les CS versus placebo ; résultats similaires pour les CS oraux et intramusculaires et à 48 heures (N=3, n=209) : RR de 1,65 (IC à 95% de 1,32 à 2,06)
- délai moyen pour la résolution de la douleur (N=6, n=609) : Différence Moyenne (DM) de - 6,3 heures (IC à 95% de -9,29 à -3,35) ; analyse de sensibilité : persistance de la différence statistiquement significative
- réduction de la douleur sur EVA à 24 heures (N=6, n=617) : 1,3 unités (0,61 à 2,06) de plus sous CS
- effets indésirables : données insuffisantes pour pouvoir conclure.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les corticostéroïdes oraux ou intramusculaires, en ajout aux antibiotiques, augmentent la probabilité de disparition et d'amélioration de la douleur chez des sujets avec mal de gorge. De futures études évaluant les corticostéroïdes en l'absence d'antibiotiques sont justifiées.

Financement de l'étude British Society of Antimicrobial Chemotherapy, UK.

Conflits d'intérêt des auteurs aucun n'est déclaré.

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique est de bonne qualité méthodologique, avec une recherche dans plusieurs bases de données validées, une sélection des études et une extraction des résultats par 2 chercheurs indépendamment l'un de l'autre, une vérification de la validité (et des calculs) des résultats par un statisticien, une évaluation des risques de biais classiques. L'hétérogénéité est estimée par le test I^2 de Higgins et, en cas d'hétérogénéité, l'analyse est faite en **modèle d'effets aléatoires** et une analyse de sensibilité est effectuée. Les auteurs proposent plusieurs analyses en sous-groupes si ceux-ci sont identifiables dans au moins 2 études.

Mise en perspective des résultats

Cette méta-analyse montre que l'administration de corticostéroïdes diminue statistiquement significativement la durée de la douleur en cas de mal de gorge, par ailleurs traité par antibiotique. La pertinence clinique de ce résultat est cependant discutable : en moyenne gain de 6 heures pour la résolution de la douleur avec une sécurité de ce traitement (très) peu évaluée. Les auteurs n'abordent pas dans leur discussion un intérêt possible des corticostéroïdes dans le PFAPA.

Le syndrome de PFAPA fut décrit pour la première fois en 1987 par Marschall⁵ mais l'acronyme PFAPA, pour « Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis », ne fut utilisé qu'à partir de 1989⁶. Il atteint des enfants à partir de 2 à 5 ans et se résout favorablement vers 10 ans, bien que de rares cas adultes soient décrits dans la littérature⁷⁻⁹. C'est une pathologie non héréditaire malgré quelques cas familiaux décrits^{10,11}. L'étiologie serait une dérégulation immunitaire avec augmentation des cytokines proinflammatoires lors des pics fébriles (IL-6, IL-1 β , TNF- α ...). Le diagnostic repose uniquement sur des critères cliniques avec objectivation de 3 épisodes fébriles, d'une durée inférieure à 5 jours et séparés par des intervalles réguliers de 2 à 8 semaines. Cette fièvre est accompagnée la plupart du temps d'une pharyngite, d'adénopathies cervicales et d'une stomatite aphteuse. La recherche du Streptocoque du groupe A par frottis de gorge est négative (sauf chez des porteurs chroniques). Lors d'un épisode fébrile, un syndrome inflammatoire et une leucocytose modérée sont présents. La croissance staturo-pondérale de l'enfant est par ailleurs normale et ce dernier est en bonne santé entre les différents épisodes^{7,8,12}. L'administration d'une dose de 1 à 2 mg/kg de prednisone dès le début de la fièvre amende les symptômes de manière spectaculaire en 24 h en général, sans prévenir cependant les récurrences^{8,13}. Un traitement par pénicilline, paracétamol, ibuprofène, acide acétylsalicylique, colchicine ou cimétidine est inefficace en cas de syndrome de PFAPA¹⁴. L'amygdalectomie semble abolir complètement ces épisodes avec une efficacité allant de 82 à 100% selon les auteurs^{8,12,15-17}. L'adénoïdectomie seule semble inefficace⁸. Le choix thérapeutique reste controversé au vu de l'évolution favorable de la maladie en quelques années (en général après 4,5 à 8 ans), sans différence significative entre le traitement par corticoïde ou l'amygdalectomie.

Une autre synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration⁴ a montré l'intérêt de l'administration d'un corticostéroïde dans la résolution plus rapide du mal de gorge en cas de mononucléose infectieuse, tout en ne recommandant pas son usage dans cette indication.

Effets indésirables

La sécurité de cures courtes de corticostéroïdes oraux est peu évaluée dans la littérature. Une synthèse de méthodologie non rigoureuse¹⁸ conclut à une bonne sécurité générale mais avec plusieurs rapports de nécrose avasculaire et de quelques cas de décès en cas de varicelle-zona, de rares cas de troubles de l'humeur, de réactions psychotiques. En cas de leucémie lymphocytaire aiguë (non diagnostiquée) avec tonsillite, l'administration d'un corticostéroïde peut mettre le pronostic vital en jeu¹⁹. Nous ignorons aussi si la répétition de cures de corticostéroïdes peut, outre ces effets indésirables, augmenter le risque d'infection à streptocoque et/ou le risque de rhumatisme articulaire²⁰.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique de bonne qualité montre, en sommant les résultats de peu d'études sur de petites populations, un intérêt de l'ajout d'un corticostéroïde à un antibiotique pour soulager plus rapidement la douleur d'un mal de gorge chez l'enfant de plus de 3 ans ou chez l'adulte. Le bénéfice statistiquement significatif est cependant de pertinence clinique douteuse pour un traitement dont la sécurité est mal évaluée.

Pour la pratique

La RBP belge concernant le mal de gorge²¹ n'évoque pas la possibilité d'un traitement avec un corticostéroïde. Le guide de pratique de SIGN publié en 2010²², recommande pour soulager les symptômes liés au mal de gorge (douleur principalement), chez l'enfant le paracétamol en premier choix (avec l'ibuprofène comme alternative sauf en cas de déshydratation) et chez l'adulte l'ibuprofène en premier choix (paracétamol si intolérance à l'ibuprofène). Ce guide estime que les données concernant l'administration de corticostéroïdes sont contradictoires et que les preuves sont insuffisantes pour faire une recommandation, sauf en de MNI avec nécessité d'hospitalisation, situation dans laquelle les corticostéroïdes pourraient être utiles (pas de niveau de preuve donné).

Cette synthèse méthodique n'apporte pas d'argument cliniquement suffisamment pertinent pour modifier les recommandations actuelles.

Références voir site web www.minerva-ebm.be