

## RAPPORT

Le 22/10/2020

# Les prescriptions médicamenteuses dans le rhume de l'adulte d'origine virale

*Drug prescriptions in adult common cold of viral origin*

MOTS-CLÉS : RHUME, SINUSITE, HISTOIRE NATURELLE, ANTIBIOTIQUE, CORTICOÏDE, VASOCONSTRICTEUR NASAL

KEY-WORDS : COMMON COLD, SINUSITIS, NATURAL HISTORY, ANTIBIOTIC, CORTICOSTEROID, NASAL DECONGESTANT

BONFILS Pierre\*, BRICAIRE François\*, CHAYS André\*, QUENEAU Patrice\*,\*\*, GIROUD Jean-Paul\*, FRAYSSE Martial\*\*, ASTIER Alain\*\*, OURABAH Rissane\*, BIOUR Michel\*\*\*, TRAN BA HUY Patrice\* (rapporteur).

Au nom d'un groupe de travail rattaché de la commission II (Thérapeutique, Pharmacologie, Toxicologie, Médicaments et autres produits de santé).

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de ce rapport.**

\* Académie nationale de médecine

\*\* Académie nationale de Pharmacie

\*\*\* Centre de Pharmacovigilance, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP6-SU

## **RESUME**

*Aucun traitement du rhume de l'adulte n'a réellement fait preuve d'une grande efficacité. Or, les prescriptions médicamenteuses sont nombreuses et variées, représentant à la fois un danger en termes de santé publique et de risque d'effet indésirable individuel, et un coût non justifié en termes de dépenses de santé. Après une analyse de la littérature et des données socio-économiques, le rapport propose (i) de créer un « Observatoire National du Rhume », (ii) d'améliorer la formation des médecins et des pharmaciens en se basant sur une nouvelle nosologie : l'IVVAS, (iii) de définir la place de l'antibiothérapie dans le traitement du rhume à partir des recommandations des sociétés savantes, (iv) de limiter l'usage de la corticothérapie le plus souvent inadaptée ainsi que l'usage des vasoconstricteurs en raison de leurs effets indésirables, en suggérant qu'ils ne soient délivrés que sur prescription médicale, (v) d'alerter le grand public des dangers de l'automédication et de la dangerosité et de l'inefficacité de nombreux traitements utilisés.*

## **SUMMARY**

*No treatment for adult cold has really been very effective. However, drug prescriptions are numerous and varied, representing both a danger in terms of public health and a risk of individual adverse effects, and an unjustified cost in terms of health expenses. After an analysis of the literature and socio-economic data, the report proposes (i) to create a « National Observatory of the Common Cold », (ii) to improve the training of doctors and pharmacists based on a new nosology: IVVAS, (iii) to define the place of antibiotic therapy in the treatment of common cold based on the recommendations of medical societies, (iv) to limit the use of steroid therapy, which is most often inappropriate, and the use of vasoconstrictors because of their side effects, suggesting that they should be only delivered on medical prescription, (v) to alert the general public of the dangers and inefficiency of self-medication.*

## **INTRODUCTION**

Le traitement du rhume de l'adulte pose de nombreux problèmes que l'ensemble de la communauté médicale internationale tente de résoudre, en vain, depuis des décennies.

Un problème nosologique, tout d'abord. Pour caractériser cette pathologie, l'une des plus fréquentes et des plus banales chez l'homme, de nombreux termes sont utilisés, en particulier dans la langue française, chacun d'eux sous-tendant une vision physiopathologique et un traitement différents. Une clarification nosologique s'appuyant sur un rappel physiopathologique et clinique semble indispensable.

Un problème thérapeutique ensuite. Aucun traitement n'a réellement fait preuve d'une grande efficacité, notamment lorsque l'on considère que le pronostic du rhume est spontanément favorable dans la grande majorité des cas.

Un problème économique enfin. Les prescriptions médicamenteuses sont nombreuses et variées, représentant à la fois un danger en termes de santé publique et de risque d'effet indésirable individuel, et un coût non justifié en termes de dépenses de santé.

Nous aborderons successivement le problème nosologique, les différents traitements actuellement prescrits à partir des méta-analyses de la littérature, et les données socio-économiques afin de définir une approche raisonnée de la prise en charge du rhume de l'adulte en France.

## **NOSOLOGIE**

Le rhume – en anglais « common cold » – est une pathologie résultant d'une atteinte inflammatoire aiguë d'origine virale des voies aériennes supérieures survenant par épidémie. Le virus ne connaissant pas l'anatomie, il affecte l'ensemble des voies aériennes supérieures : cavités nasales et sinusiennes, rhinopharynx, oropharynx<sup>1</sup>. De façon surprenante, de nombreux termes médicaux ont été utilisés pour nommer cette entité clinique : rhume, coryza, rhinopharyngite, rhinite aiguë, sinusite aiguë, rhinosinusite aiguë (cf. Annexe 1). Chaque terme conduit une herméneutique spécifique : certains suggèrent une affection bénigne, d'autres conduisent à évoquer des facteurs de gravité imposant des traitements plus contraignants. Ainsi ne traite-t-on pas de la même façon une rhinopharyngite aiguë et une sinusite aiguë bien que ces deux termes reflètent la même entité physiopathologique et clinique. Dans la littérature internationale, les termes « common cold », « acute rhinosinusitis », « acute sinusitis » sont employés avec une définition similaire<sup>2</sup>.

*Le rhume est donc une virose aiguë des voies aériennes supérieures affectant l'ensemble des cavités nasales, sinusiennes et pharyngées. Il doit être distingué de la grippe. Les termes « rhinopharyngite aiguë », « rhinosinusite aiguë », « rhinite aiguë » et « sinusite aiguë » doivent être considérés comme des synonymes. Nous proposons de regrouper l'ensemble de ces termes sous une dénomination commune attestant de son origine virale : « infection virale des voies aériennes supérieures » ou IVVAS (à l'exclusion du rhume d'origine allergique).*

## **PHYSIOPATHOLOGIE, CLINIQUE, EVOLUTION NATURELLE DU RHUME**

### **1. Physiopathologie**

Responsables de 30% à 50% des rhumes, les rhinovirus apparaissent souvent à l'automne et touchent tous les âges ; plus de cent sérotypes ont été identifiés. Les coronavirus sont responsables de 7 à 18% des rhumes. Les virus parainfluenzae, le virus respiratoire syncytial, les entérovirus sont, chacun, responsables de moins de 5% des cas. La transmission virale peut s'effectuer par manuportage ou par voie aérienne. L'infection induit une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, responsables de l'obstruction nasale et du syndrome rhinorrhéique. Les adénovirus et les virus influenzae peuvent induire des phénomènes de destruction épithéliale.

### **2. Clinique**

Le rhume est défini par l'apparition soudaine de deux des symptômes suivants<sup>3</sup> : une obstruction, une rhinorrhée, des douleurs faciales, une hyposmie, des maux de gorge et une toux, dans un contexte modérément fébrile et épidémique. En pratique, le rhume est parfois confondu avec une rhinite allergique (mais celle-ci est souvent associée à des manifestations oculaires) ou avec une grippe (fièvre élevée et courbatures sont évocatrices).

### **3. Évolution naturelle**

La **Figure 1** représente l'évolution naturelle des symptômes du rhume<sup>1,4</sup>.

Deux méta-analyses<sup>2,5</sup> ont évalué l'évolution naturelle des symptômes en utilisant les séries de patients sous placebo des études randomisées : 8% des patients sont guéris en moins de cinq jours pour la première, 50% en moins de dix jours pour la seconde, de 75 à 88% en moins de 15 jours selon la méta-analyse. L'évolution naturelle est donc le plus souvent favorable sans traitement en moins de 15 jours. Les complications sont rares (moins de 2% des rhumes<sup>1</sup>),

dominées chez l'enfant par l'otite moyenne aiguë et l'otite séro-muqueuse, et chez l'adulte par la sinusite aiguë hyperalgique. Seulement 0,5 à 2% des rhinosinusites aiguës virales évoluent vers une rhinosinusite bactérienne<sup>6</sup>.

Point important, l'apparition d'une rhinorrhée « colorée », souvent dénommée « purulente », ne doit pas être considérée comme un marqueur d'une infection bactérienne<sup>5-7</sup> ; elle ne doit donc pas conduire à la prescription d'une antibiothérapie<sup>1</sup>.

*En résumé, l'évolution naturelle du rhume est le plus souvent favorable, sans traitement, en moins de 15 jours. Faute de symptômes cliniques significatifs, seule l'aggravation des symptômes après le 5<sup>ème</sup> jour ou leur persistance au-delà du 10<sup>ème</sup> jour permet d'évoquer une complication bactérienne du rhume. Ces complications sont rares, dominées chez l'adulte par une sinusite maxillaire aiguë bactérienne dont la fréquence a été estimée à 0,5 à 2% des rhumes.*

## **TRAITEMENT : ANALYSE DE LA LITTÉRATURE**

Plus de 1700 articles ont été publiés sur le traitement du rhume. Nous limitons notre analyse aux méta-analyses publiées en date du 30 mars 2019 et référencées dans la base PubMed.

### **1. Antibiothérapie**

#### 1.1. Analyse de la littérature

Les antibiotiques sont la première classe de médicaments prescrits dans le rhume. Cinq méta-analyses<sup>2,8-11</sup> ont été publiées (cf. Annexe 2) dont les principaux résultats sont :

- une amélioration des symptômes entre le 7<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour après le début du traitement significativement plus importante dans le groupe « antibiotique » par rapport au groupe placebo. Néanmoins, l'amplitude de cet effet thérapeutique semble limitée,
- les patients sous antibiotiques ne reprennent pas leurs activités quotidiennes plus tôt et ne prennent pas moins d'antalgiques ou de décongestionnants nasaux que les patients sous placebo,
- il n'existe aucune différence en termes de complication ou de récurrence dans le groupe avec antibiothérapie par rapport au groupe placebo,

- aucun symptôme clinique ne peut être associé au diagnostic d'infection bactérienne et orienter la prescription d'une antibiothérapie. La présence d'une rhinorrhée colorée n'a aucune valeur pronostique et ne justifie pas la prescription d'une antibiothérapie,
- une stratégie d'attente vigilante durant les sept à dix premiers jours avant l'instauration d'un éventuel traitement antibiotique reste une option thérapeutique valide,
- les auteurs concluent qu'il n'y a pas de place pour les antibiotiques chez les patients ayant une IVVAS aiguë non compliquée.

## 1.2. Effets indésirables

Les effets indésirables de l'antibiothérapie dans le traitement du rhume sont de deux types. Le premier type est individuel : la fréquence des effets indésirables liés à une antibiothérapie est significativement plus élevée par rapport à un groupe placebo. Un traitement antibiotique augmente le risque relatif d'avoir une complication de 83%<sup>10-12</sup>. La plupart des effets indésirables sont gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements, douleur abdominale), mais aussi des éruptions cutanées, des céphalées, des complications gynécologiques (essentiellement des mycoses vaginales), des sensations vertigineuses et une asthénie<sup>2,10,12</sup>. Le deuxième type est collectif : même s'il est difficile à évaluer, la grande fréquence de prescription d'une antibiothérapie dans une pathologie aussi fréquente que le rhume soulève la question de l'émergence de résistances aux antibiotiques, dont la fréquence augmente considérablement actuellement dans tous les pays industrialisés.

## 1.3. Recommandations internationales

La Société américaine de pathologie infectieuse recommande de ne traiter que les rhinosinusites « bactériennes »<sup>13</sup> dont le diagnostic peut être suspecté devant trois circonstances : (i) des symptômes évoluant depuis plus de dix jours et sans amélioration clinique, (ii) des symptômes sévères : une fièvre élevée (>39°C) et une rhinorrhée purulente ou des douleurs faciales durant plus de trois à quatre jours consécutifs, (iii) des symptômes s'aggravant après une amélioration initiale. Il est alors recommandé de prescrire une antibiothérapie fondée plus sur l'association amoxicilline – acide clavulanique que sur l'amoxicilline seule, à deux grammes deux fois par jour durant cinq à sept jours, ainsi que des lavages de cavités nasales et une corticothérapie locale. La doxycycline ou une fluoroquinolone peut être prescrite en cas d'allergie. Les macrolides, l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération ne sont pas recommandés.

L'American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery a également publié en 2015 une recommandation<sup>14</sup>. La prescription d'une antibiothérapie n'est pas nécessaire dans une rhinosinusite virale. Dans une rhinosinusite bactérienne non compliquée, le médecin peut choisir entre (i) la prescription initiale d'une antibiothérapie (amoxicilline ou association amoxicilline-acide clavulanique pendant cinq à dix jours) ou (ii) une attente vigilante (« watchful waiting ») sans antibiothérapie quand le praticien peut assurer un suivi permettant la prescription d'une antibiothérapie en cas d'aggravation, ou en l'absence d'amélioration dans les sept premiers jours du suivi. Le diagnostic de rhinosinusite « bactérienne » est suspecté devant : (i) des symptômes persistant sans amélioration plus de dix jours après le début des symptômes, ou (ii) des symptômes s'aggravant dans les dix premiers jours après une amélioration initiale.

*Les antibiotiques confèrent un bénéfice thérapeutique modeste tout en pouvant induire des effets indésirables. Compte-tenu de l'évolution naturelle favorable du rhume, la prescription d'antibiotiques doit être réservée pour les patients ayant une haute probabilité d'infection bactérienne : il est suggéré aux médecins de s'entretenir avec leurs patients pour mettre en balance l'effet positif sur les symptômes d'un traitement antibiotique versus l'apparition de résistances bactériennes.*

## 2. Corticothérapie

### 2.1. Corticothérapie locale

Une seule méta-analyse<sup>15</sup> a étudié l'efficacité d'une corticothérapie locale à partir de 14 essais cliniques. Les critères évaluant l'efficacité du traitement étaient l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie, leur délai de survenue, les effets indésirables, les conséquences microbiologiques, et le coût du traitement. La qualité des travaux analysés était jugée faible.

*Cette méta-analyse n'a pas permis de conclure à un effet bénéfique de la corticothérapie locale dans le rhume.*

### 2.2. Corticothérapie générale

Aucune étude clinique n'a été publiée. Dans une étude expérimentale<sup>16</sup> d'infection par un rhinovirus chez des volontaires sains, la prescription de prednisone à la dose de 20 mg versus

placebo n'a pas permis de mettre en évidence un effet positif de la corticothérapie sur les symptômes par rapport au groupe témoin. En pratique quotidienne pourtant, une corticothérapie orale est souvent prescrite en association à une antibiothérapie (Figure 2). Sans qu'aucune preuve chiffrée ne soit actuellement disponible, il convient donc d'alerter sur une surconsommation de corticoïdes par voie orale dont on connaît les effets indésirables.

*Les données de la littérature ne permettent pas de justifier la prescription d'une corticothérapie générale, trop souvent associée de principe à une antibiothérapie, et dont la surconsommation expose aux complications classiques de la corticothérapie.*

### 3. Antihistaminiques H1

Une seule méta-analyse<sup>17</sup> a étudié l'efficacité d'un traitement antihistaminique H1, oral et local, à partir de 18 essais cliniques. L'effet sur l'obstruction et la congestion nasale a été jugé non significatif dans six essais cliniques et ayant un « certain effet » dans trois autres essais cliniques, avec cependant une méthodologie manquant de clarté dans ces trois études. L'effet sur la rhinorrhée a été jugé non significatif dans six essais cliniques et ayant un « certain effet » qualifié de modeste, dans six autres essais cliniques ; une méta-analyse effectuée sur ce critère suggère que l'effet observé dans certaines études pourrait être lié à l'effet sédatif de certains antihistaminiques H1, tandis qu'aucun effet sur la rhinorrhée n'apparaîtrait dans les classes d'antihistaminiques H1 sans effet sédatif. Les auteurs concluent que les antihistaminiques H1 n'apportent pas d'effet bénéfique sur l'amélioration des symptômes dans le rhume. Leurs effets indésirables sont soulignés : somnolence, hypotension orthostatique, effets atropiniques de type troubles de la vision, sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, etc.

*Il n'y a pas d'arguments permettant de justifier la prescription d'antihistaminiques H1 dans le rhume.*

### 4. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Une seule méta-analyse<sup>18</sup> a étudié l'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir de neuf essais cliniques. Les AINS ont une efficacité sur les symptômes généraux du rhume, en particulier les douleurs liées au processus inflammatoire, mais ils n'ont pas d'effet évident sur les symptômes respiratoires (obstruction nasale, rhinorrhée), ni sur la toux. Le risque d'effets indésirables des AINS dans cette indication n'a pas pu être clairement évalué à partir de ces études.

*Les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'ont d'efficacité que sur les symptômes généraux du rhume.*

#### 5. Le bromure d'ipratropium

Une seule méta-analyse<sup>19</sup> a étudié l'efficacité du bromure d'ipratropium, médicament antimuscarinique atropinique, à partir de quatre essais cliniques. Toutes les études donnent des résultats cohérents : le bromure d'ipratropium diminue la rhinorrhée sans modification de l'obstruction nasale. Les effets indésirables les plus fréquents sont une sécheresse nasale, un mucus teinté de sang et des épistaxis. Ainsi, deux pulvérisations de bromure d'ipratropium par narine, trois fois par jour, pendant les deux premiers jours d'un rhume peuvent être utiles en cas d'importante rhinorrhée.

*L'ipratropium intranasal semble efficace sur la rhinorrhée, pas sur l'obstruction nasale. Il expose à quelques effets indésirables.*

#### 6. Association antihistaminique H1, décongestionnant et antalgique dans le rhume

De nombreuses spécialités pharmaceutiques associant un antihistaminique H1, un analgésique et un décongestionnant sont commercialisées.

Les résultats de la seule méta-analyse<sup>20</sup> en ayant étudié l'efficacité sont les suivants :

- association antihistaminique H1 + décongestionnant (12 essais) : 66% des patients ont un effet « global » favorable du traitement versus 41% dans le groupe placebo. L'effet est limité sur l'obstruction nasale, modeste sur la rhinorrhée. Les effets indésirables (sommolence, insomnie, céphalées, bouche sèche, palpitations, nervosité) sont notés chez 31% des patients traités versus 24% dans le groupe témoin.
- association antihistaminique H1 + analgésique (3 essais) : 70% des patients ont un effet « global » favorable du traitement versus 43% dans le groupe placebo. Il n'y a pas d'effet sur l'obstruction nasale ou la rhinorrhée versus placebo ou versus paracétamol.
- association décongestionnant + analgésique (6 essais) : 73% des patients ont un effet « global » favorable du traitement versus 52% des patients du groupe placebo. Il existe un effet positif sur l'obstruction nasale versus placebo, mais pas d'effet sur la rhinorrhée. Des effets indésirables ont été observés (sommolence, trouble du sommeil, troubles digestifs, nervosité, bouche sèche, palpitations, céphalées, douleur abdominale, perte d'appétit,

diarrhée, dépression) dans 18% dans le groupe traité versus 11% dans le groupe placebo ( $p=10^{-3}$ ).

- association antihistaminique H1+/- analgésique +/- décongestionnant (6 essais) : les résultats sont partagés ; l'effet sur l'obstruction nasale et sur la rhinorrhée a été jugé « globalement » efficace dans quatre essais et modéré dans deux essais.

*Les associations d'antihistaminiques H1 et/ou d'analgésiques et/ou de décongestionnants ont un effet global positif sur les symptômes du rhume de l'adulte avec cependant quelques effets indésirables.*

#### 7. Décongestionnants nasaux en monothérapie

Une seule méta-analyse<sup>21</sup> a étudié l'efficacité des décongestionnants nasaux en monothérapie, sept par voie orale et quatre par voie locale, à partir de 15 essais cliniques (six essais avec une dose unique et neuf essais avec des doses multiples). Les médicaments étudiés sont la pseudoéphédrine, l'oxymétazoline, la phénylpropanolamine, la noréphédrine et la xylométazoline. Les résultats sont les suivants :

- décongestionnants en dose unique versus placebo (quatre essais par voie orale et deux essais par voie locale) : les auteurs de la revue n'ont pas été en mesure de tirer des conclusions claires de ces essais ;
- décongestionnants en doses multiples versus placebo : trois heures après la dernière dose administrée, l'amélioration de l'obstruction nasale dans le groupe décongestionnant est supérieure à celle du groupe placebo, mais l'effet clinique a été jugé faible.
- les effets indésirables, qualifiés de modérés, essentiellement insomnie et céphalées, sont rares avec une prescription de courte durée.

Les effets indésirables des décongestionnants nasaux résultent de la présence de médicaments à effet vasoconstricteur. En France, l'éphédrine utilisée par voie nasale est soumise à prescription, tandis que la pseudoéphédrine, seule ou associée à d'autres médicaments, utilisée par voie orale est en vente libre<sup>22</sup>. De nombreuses publications de la littérature internationale rapportent des cas isolés ou des séries de plusieurs dizaines de cas d'effet indésirable grave, voire mortel (cf. Annexe 3). Ces données ont conduit la Commission nationale de pharmacovigilance française en 2008<sup>23</sup> puis en 2012<sup>24</sup>, la Société française d'ORL et de pathologie cervico-faciale en 2011<sup>25</sup>, et l'Agence nationale de sécurité du médicament en

2013<sup>26</sup> à mettre en garde les prescripteurs comme les utilisateurs sur les effets indésirables parfois graves de l'usage des décongestionnants.

*Les décongestionnants nasaux ont une efficacité certaine sur l'obstruction nasale mais il ne s'agit que d'un traitement symptomatique. Leurs effets indésirables, parfois graves, pouvant survenir à tout âge, justifient que leur prescription soit limitée. Nous suggérons que ces médicaments soient délivrés seulement sur prescription médicale<sup>27</sup>.*

#### 8. Irrigation nasale au sérum physiologique et autres traitements

Une seule méta-analyse<sup>28</sup> a étudié l'efficacité de l'irrigation nasale au sérum physiologique à partir de cinq essais cliniques, dont la qualité a été jugée modeste. La plupart des études n'ont pas montré de différence entre les patients ayant un lavage au sérum physiologique *versus* placebo. Une minorité de participants a signalé comme effet indésirable une minime irritation nasale. Les auteurs concluent que le lavage des cavités nasales au sérum physiologique dans le rhume est une technique peu risquée, pouvant générer un simple et banal inconfort ou une irritation nasale, mais que les faibles preuves attestant de son efficacité ne permettent pas d'établir une recommandation.

Plusieurs méta-analyses ont été publiées sur le traitement du rhume par le paracétamol, l'ail, les herbes médicinales chinoises ou des humidificateurs d'air. Si le paracétamol peut avoir un effet positif bien que modeste sur l'obstruction nasale et la rhinorrhée, les autres traitements n'ont pas fait preuve de leur efficacité.

*Le lavage des cavités nasales au sérum physiologique est une technique peu risquée, pouvant générer un simple et banal inconfort ou une irritation nasale. Les faibles preuves attestant de son efficacité ne permettent pas d'établir une recommandation.*

## **PREVALENCE ET DONNEES SOCIO-ECONOMIQUES**

### 1. Prévalence

Le Centre de Contrôle et de Prévention des Maladies<sup>29</sup> (CDC) des USA a publié à plusieurs reprises des statistiques sur l'état de santé des américains. La dernière estimation a été réalisée en 1996 et publié en 1999. Le rhume a affecté 23,6% de la population générale (62 251 000

rhumes pour 269 millions d'américains), 23,8% des adultes entre 18 et 24 ans, 18,7% entre 25 et 44 ans, 16,4% entre 44 et 65 ans, 15,7% après 65 ans. La prévalence des rhumes est de 7,5 rhumes/100 personnes/an entre janvier et mars, de 13,2 entre avril et juin, de 3 entre juillet et septembre, de 9 entre octobre et décembre.

En France, une recherche avec le mot clé : « rhume » sur le site du Ministère de la Santé n'apporte aucun renseignement. Le réseau sentinelle<sup>30</sup> a évalué, entre janvier et décembre 2017, le nombre de patients ayant eu un « syndrome grippal » à 2 421 530, ce qui représente environ 3,6% de la population française. Le CDC américain ayant estimé que le rhume avait affecté 23,6% de la population, on peut estimer que les rhumes sont beaucoup plus fréquents que les syndromes grippaux dans les pays industrialisés.

*On peut estimer, sur la base de données épidémiologiques anciennes et américaines, que le rhume affecterait environ 24% de la population chaque année, soit 6 à 7 fois plus que la grippe.*

## 2. Données socio-économiques

Les études sur l'impact socio-économique du « rhume » sont rares et d'origine américaine<sup>31</sup>. Basées sur le nombre de jours d'activité réduite, d'alitement et d'arrêt de travail, chaque rhume affectant un adulte employé génèrerait une perte moyenne de 8,7 heures de travail avec un coût économique global approchant la somme de \$25 milliards par an.

## 3. Données pharmaceutiques

Nous centrerons l'évaluation socio-économique du traitement du rhume sur la prescription des antibiotiques car elle engendre une double conséquence : économique, mais également en termes de santé publique devant le développement important des phénomènes de résistance aux antibiotiques dont la gravité s'accroît au fil des années<sup>32</sup>.

Aux USA, les médecins continuent à sur-prescrire des antibiotiques dans le rhume<sup>33</sup>. Le nombre de prescriptions d'antibiotique a été évalué, sur la période 1997-1999<sup>34</sup> à 10,33 millions, soit 7,3% des prescriptions totales d'antibiotiques. En 2016, le nombre de prescriptions d'antibiotiques pour un rhume a été évalué à 19,73 millions<sup>35</sup>.

En France, il est difficile d'évaluer l'importance de la prescription d'antibiotique dans les IVVAS. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament<sup>36</sup> a publié un rapport sur la consommation des antibiotiques en 2016. En ville, la consommation est de 30,3 Doses Définies Journalières (DDJ) /1000 habitants/jour. Près des deux tiers de ces prescriptions concernent la

classe des  $\beta$ -lactamines, p $\acute{e}$ nicillines (seules ou associ $\acute{e}$ es), soit 65% de la consommation totale. La dur $\acute{e}$ e moyenne de prescription est de 9,2 jours avec une m $\acute{e}$ diane de 6 jours. Pr $\acute{e}$ s de 44% des prescriptions ont une indication « ORL ».

Le nombre de boîtes d’amoxicilline, d’amoxicilline avec acide clavulanique, de pristinamycine et de prednisolone vendues en France entre 2015 et 2018 a  $\acute{e}$ t $\acute{e}$   $\acute{e}$ valu $\acute{e}$   $\grave{a}$  partir de la base « Medic’AM mensuel » (**Tableau I**) : plus de 25 millions de boîtes d’amoxicilline, plus de 11 millions de boîtes de l’association amoxicilline avec acide clavulanique, et plus de 5 millions et demi de boîtes de pristinamycine sont vendues chaque ann $\acute{e}$ e.

Nous n’avons aucune donn $\acute{e}$ e concernant sp $\acute{e}$ cifiquement la prescription d’antibiotiques ou de corticoïdes dans le rhume. Nous disposons en revanche d’informations concernant le « syndrome grippal » gr $\acute{a}$ ce aux d $\acute{e}$ clarations du r $\acute{e}$ seau sentinelle de la grippe et de l’indicateur avanc $\acute{e}$  sanitaire (IAS $^{\text{®}}$ ) « Syndromes grippaux »<sup>37</sup>. Dans le r $\acute{e}$ seau sentinelle, le syndrome grippal est d $\acute{e}$ fini en ces termes : « fi $\acute{e}$ vre sup $\acute{e}$ rieure  $\acute{a}$  39°C, d’apparition brutale, accompagn $\acute{e}$ e de myalgies et de signes respiratoires. » Le mod $\acute{e}$ le utilis $\acute{e}$  pour l’IAS $^{\text{®}}$  est bas $\acute{e}$  sur le suivi d’un ensemble de m $\acute{e}$ dicaments prescrits en cas de suspicion de grippe saisonni $\acute{e}$ re en France ; l’IAS $^{\text{®}}$  est calcul $\acute{e}$  chaque jour en employant une m $\acute{e}$ thode de lissage temporel : les informations des sept jours pr $\acute{e}$ c $\acute{e}$ dents et des sept jours suivants sont prises en compte pour calculer la valeur d’un jour donn $\acute{e}$ . Ainsi, le rapport du bilan annuel 2017<sup>37</sup> signale qu’une  $\acute{e}$ tude virologique a  $\acute{e}$ t $\acute{e}$  effectu $\acute{e}$ e chez les patients adultes d $\acute{e}$ clar $\acute{e}$ s comme ayant un « syndrome grippal » ; un virus grippal a  $\acute{e}$ t $\acute{e}$  d $\acute{e}$ tect $\acute{e}$  dans le nasopharynx dans moins de 60% des cas. Ces d $\acute{e}$ clarations de « syndrome grippal » incluent donc probablement des infections virales non li $\acute{e}$ es au virus grippal, c’est- $\grave{a}$ -dire des IVVAS.

Gr $\acute{a}$ ce  $\grave{a}$  la base « Medic’AM mensuel », il est possible de rapporter la consommation d’antibiotiques et de corticoïdes  $\grave{a}$  la saisonnalit $\acute{e}$  des « syndromes grippaux ». La **Figure 2A** indique : dans sa partie haute, les ventes mensuelles d’amoxicilline de janvier 2015  $\grave{a}$  janvier 2019 ; dans sa partie basse, le nombre de cas de « syndrome grippal » pour 100 000 habitants d $\acute{e}$ clar $\acute{e}$  par les m $\acute{e}$ decins du r $\acute{e}$ seau sentinelle (courbe verte) ou calcul $\acute{e}$  par l’IAS $^{\text{®}}$  « Syndrome grippal » (zone en jaune). Les figures suivantes donnent les m $\acute{e}$ mes renseignements pour l’association amoxicilline et acide clavulanique (**Figure 2B**), la pristinamycine (**Figure 2C**) et la prednisolone (**Figure 2D**). Dans tous les cas, il appara $\hat{t}$  une forte saisonnalit $\acute{e}$  de la vente ; il est donc ais $\acute{e}$  de distinguer un niveau « de fond » de vente annuelle et des pics saisonniers. Par exemple, le niveau « de fond » de vente annuelle d’amoxicilline est inf $\acute{e}$ rieur  $\grave{a}$  1 500 000 boîtes par mois, tandis que le pic de vente peut  $\hat{e}$ tre nettement sup $\acute{e}$ rieur certains mois, atteignant 3 500 000 boîtes en janvier 2018 (**Figure 2A**). Le **Tableau II** pr $\acute{e}$ sente les ventes annuelles

moyennes de 2015 à 2018 des principaux antibiotiques (amoxicilline, amoxicilline et acide clavulanique (AC), pristinamycine) et de la consommation de prednisolone (« Medic'AM mensuel »). De ces données, il est possible d'approcher la vente « de fond » annuelle et la vente survenant lors des pics d'infections virales hivernales. Il faut noter que ces pics décelés sur les courbes de ventes chaque année correspondent approximativement aux pics d'apparition des « syndromes grippaux », publiés aussi bien par le réseau sentinelle que par l'IAS.

On peut dès lors estimer, en France, la consommation d'amoxicilline, d'amoxicilline avec AC et de pristinamycine lors des pics saisonniers hivernaux à plus de 11 millions de boîtes d'antibiotiques (11 714 602 boîtes). Notons également une forte consommation de prednisolone : plus de quatre millions de boîtes vendues en lien avec les pics hivernaux, sachant que la prednisolone n'est pas le seul corticoïde vendu en France (la prednisone et la méthylprednisone sont également commercialisés).

*La corrélation observée entre la consommation d'antibiotiques ou de corticoïdes avec la saisonnalité des « syndromes grippaux » suggère que le coût des infections hivernales pourrait être estimé à 26,6 millions d'euros par an pour l'amoxicilline et l'amoxicilline avec acide clavulanique (sur la base d'un prix moyen de 1,55 euros par boîte pour le premier et 5 euros par boîte pour le second) et à plus de 41 millions d'euros par an en incluant la pristinamycine (sur la base d'un prix moyen de 16,5 euros par boîte). De plus, soulignons que ce ne sont qu'une partie des médicaments consommés dans de telles situations cliniques, alors que ces infections ne justifient pas le plus souvent la prescription de médicament.*

## **CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS**

Les données cliniques, thérapeutiques et socio-économiques rapportées ci-dessus suggèrent une discordance préoccupante entre une affection banale, guérissant spontanément dans l'immense majorité des cas, une consommation médicamenteuse manifestement excessive, et un coût majeur en termes de dépenses de santé publique. Toutefois ces données proviennent essentiellement d'études réalisées aux USA pour le rhume et en France pour les « syndromes grippaux ».

Plusieurs points peuvent être retenus :

- une nosologie manquant de clarté : de nombreux termes sont utilisés afin de désigner la même entité physiopathologique. Nous proposons de regrouper ces termes sous un unique vocable : « infection virale des voies aériennes supérieures » associé au sigle IVVAS ;

- une clinique bénigne : la plupart des patients guérissent spontanément en moins de 15 jours avec des symptômes usuels apportant, certes, un certain inconfort, mais marqués par une absence de gravité clinique. Les complications sont peu fréquentes : 0,5 à 2% de complications sinusiennes (sinusite aiguë hyperalgique) ou d'infection des voies aériennes de nature bactérienne ;
- une prévalence très élevée : entre 20% et 25% de la population est affectée chaque année (versus 3,6% pour les syndromes grippaux) : les « rhumes » seraient sur la base des études américaines historiques six à sept fois plus fréquents que les syndromes grippaux ;
- des traitements n'ayant pas fait la preuve d'une réelle efficacité et induisant des effets indésirables potentiellement graves : les antibiotiques sont inefficaces en première intention dans cette indication et le rapport bénéfices/risques leur est peu favorable ; la corticothérapie orale ou locale n'est pas justifiée ; les décongestionnants nasaux ont une efficacité sur l'obstruction nasale mais leur prescription doit être limitée en raison d'effets indésirables ;
- un manque d'informations en France sur la consommation médicamenteuse liée aux IVVAS : ces pathologies ne conduisent habituellement pas à une consultation médicale (échappant, en conséquence, au relevé du réseau sentinelle). Elles ne donnent lieu le plus généralement qu'à un conseil officinal ou font l'objet d'une automédication ;
- une consommation médicamenteuse inadaptée : plus de 11 millions de boîtes d'antibiotiques sont vendues chaque année en France lors des pics infectieux hivernaux dont l'étiologie est le plus souvent virale.

Au vu de ces constatations, l'Académie nationale de médecine et l'Académie nationale de Pharmacie proposent les recommandations suivantes :

- Créer un « Observatoire National du Rhume » (ONR) à un double niveau : médecin et pharmacien afin de recueillir des données fiables en termes d'épidémiologie et de consommation médicamenteuse.
- Informer les médecins et les pharmaciens sur la nosologie du rhume en substituant aux nombreuses dénominations actuelles qui prêtent à confusion le sigle « IVVAS » : infection virale des voies aériennes supérieures. Ce sigle a pour vocation d'insister sur la nature virale de l'infection, ce qui impacte la décision de la stratégie thérapeutique.
- Définir la place de l'antibiothérapie dans le traitement du rhume à partir des recommandations des sociétés savantes : un traitement antibiotique peut être proposé en

cas de suspicion d'infection bactérienne dont le diagnostic repose sur deux situations cliniques :

- des symptômes persistants sans évidence d'amélioration plus de 10 jours après le début des symptômes,
- des symptômes sévères : fièvre élevée ( $>39^{\circ}\text{C}$ ) et une rhinorrhée purulente ou des douleurs faciales durant plus de 3-4 jours consécutifs.
- Informer les médecins et les pharmaciens du bon usage des médicaments dans les IVVAS :
  - limiter l'usage des vasoconstricteurs en raison de leurs effets indésirables, en suggérant qu'ils ne soient délivrés que sur prescription médicale,
  - limiter l'usage de la corticothérapie le plus souvent inadaptée.
- Avertir le grand public des dangers de l'automédication et de la dangerosité et de l'inefficacité de nombreux traitements utilisés dans le rhume. Cette information pourrait être assurée par l'ANSM.
- Améliorer l'enseignement facultaire de cette pathologie en se fondant sur la notion d'IVVAS.

## RÉFÉRENCES

1. Heikkinen T, Järvinen. The common cold. *The Lancet* 2003;361:51-59.
2. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, Young J, De Sutter AI. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD006089.
3. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, Jones N, Kalogjera L, Kennedy D, Kowalski M, Malmberg H, Mullol J, Passali D, Stammberger H, Stierna P; EAACI. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy.* 2005;60:583-601.
4. Gwaltney JM, Hendley JO, Simon G, Jordan WS Jr. Rhinovirus infections in an industrial population. *N Eng J Med.* 1966;275:1261-8.
5. Rosenfeld RM, Singer M, Jones S. Systematic review of antimicrobial therapy in patients with acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(3 Suppl): S32-45.
6. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86:427-43.
7. Winther B, Brofeldt S, Gronborg H et al. Study of bacteria in the nasal cavity and nasopharynx during naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol.* 1984; 98:315-20.
8. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, Kaliner MA, Kennedy DW, Virant FS, Wald ER, Khan DA, Blessing-Moore J, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer JJ, Portnoy JM, Schuller DE, Tilles SA, Borish L, Nathan RA, Smart BA, Vandewalker ML; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(3 Suppl):S1-31.
9. Falagas ME, Giannopoulou KP, Vardakas KZ, Dimopoulos G, Karageorgopoulos DE. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:543-52.
10. Young J, De Sutter A, Merenstein D, van Essen GA, Kaiser L, Varonen H, Williamson I, Bucher HC. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2008;371:908-14.
11. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD000247.

12. Bucher HC, Tschudi P, Young J, Périat P, Welge-Lüussen A, Züst H, Schindler C; BASINUS (Basel Sinusitis Study) Investigators. Effect of amoxicillin-clavulanate in clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial in general practice. *Arch Intern Med.* 2003; 163:1793-8.
13. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM Jr; Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54:e72-e112.
14. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, Orlandi RR, Palmer JN, Patel ZM, Peters A, Walsh SA, Corrigan MD. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2 Suppl):S1-S39.
15. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, Del Mar CB, Glasziou PP, Heneghan CJ. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:CD008116.
16. Gustafson LM, Proud D, Hendley JO, Hayden FG, Gwaltney JM Jr. Oral prednisone therapy in experimental rhinovirus infections. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:1009-14.
17. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;11:CD009345.
18. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD006362.
19. AlBalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD008231.
20. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, Lesslar O, Skrt A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD004976.
21. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, Mir NA, van Driel ML. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD009612.
22. Laccourreye O, Werner A, Giroud JP, Couloigner V, Bonfils P, Bondon-Guitton E. Apport, dangers et limites de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine en tant que décongestionnant nasal. *Ann Fr ORL et de Pathologie cervico-faciale,* 2015;132, 28-31.
23. [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/bd7be64de27e31df5c8182983443353f.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bd7be64de27e31df5c8182983443353f.pdf)
24. [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/applications/c9e15dee904acc094f9b909eea1634a2.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/applications/c9e15dee904acc094f9b909eea1634a2.pdf)

25. <http://www.orlfrance.org/download.php?id=146>
26. [http://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/c6285e0a4e1f950eea262d4d788f134c.pdf](http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/c6285e0a4e1f950eea262d4d788f134c.pdf)
27. Giroud JP, Montastruc JL. Les médicaments du rhume à base de vasoconstricteurs doivent être prescrits sur ordonnance. *Bull Acad Natl Med* 2015;947-8.
28. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD006821.
29. National Center of Health Statistics. Centers for disease control and prevention. Vital and Health Statistics. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996, series 10, n°200, 212 pages.
30. <https://www.sentiweb.fr/document/4263>
31. Bramley T.J., Lerner D., Sarnes M. Productivity losses related to the common cold. *J Occup Environ Med* 2002;44:822-829.
32. Tacconelli E, Sifakis F, Harbarth S, Schrijver R, van Mourik M, Voss A, Sharland M, Rajendran NB, Rodriguez-Bano J et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:e99-e106.
33. Aring AM, Chan MM. Current Concepts in Adult Acute Rhinosinusitis. *Am Fam Physician.* 2016 Jul 15;94(2):97-105.
34. Rutschmann O.T., Domino M.E. Antibiotics for upper respiratory tract infections in ambulatory practice in the United States, 1997-1999: Does physician specialty matter? *Journal of the American Board of Family Practice* 2004;17:196-200.
35. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/programs-measurement/state-local-activities/outpatient-antibiotic-prescriptions-US-2016.html#>
36. [https://www.anism.sante.fr/afssaps/content/download/.../Rapport+antibio\\_nov2017.pdf](https://www.anism.sante.fr/afssaps/content/download/.../Rapport+antibio_nov2017.pdf)
37. <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/> et <http://www.openhealth.fr/suivi-epidemiologique-temps-reel/ias-incidence-des-syndromes-grippaux>

## ANNEXES

### Annexe 1 – Définitions des termes médicaux synonymes de rhume

On trouve, dans le dictionnaire médical de l'Académie nationale de médecine (<http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php>) les définitions suivantes : 1) **Rhume** : nom masculin, du grec, rheuma : fluxion, inflammation aiguë de la muqueuse du rhinopharynx, d'étiologie virale (rhinovirus, coronavirus, adénovirus, etc.) ou allergique. Elle peut s'étendre aux sinus et aux voies respiratoires (larynx, bronches), synonyme : rhinopharyngite aiguë ; traduction anglaise : cold ; 2) **Rhinopharyngite** : nom féminin, inflammation aiguë ou chronique de la muqueuse du rhinopharynx ; traduction anglaise : rhinopharyngitis, nasopharyngitis ; 3) **Coryza** : nom masculin, du grec, koruza, inflammation aiguë de la muqueuse nasale d'origine virale, souvent compliquée par une infection bactérienne. Elle est provoquée par un virus (Rhinovirus, virus respiratoire syncytial ou Coronavirus), synonyme : rhume de cerveau, rhinite aiguë virale, rhume ; traduction anglaise : common cold ; 4) **Rhinite aiguë** : locution féminine ; traduction anglaise : acute rhinitis, common cold ; 5) **Sinusite** : nom féminin, inflammation aiguë ou chronique de la muqueuse d'un sinus osseux, d'origine infectieuse ou liée à un désordre de la réaction inflammatoire comme dans la polypose nasosinusienne. Elle peut être uni- ou bilatérale et toucher un ou plusieurs sinus.

Dans le dictionnaire de l'Académie Française, on trouve la définition du **rhume** (<https://academie.atilf.fr/9/consulter/rhume?page=1>) : n. m. XIII<sup>e</sup> siècle, d'abord au sens d'« humeur qui coule du nez ou des yeux » ; emprunté, par l'intermédiaire du latin rheuma, « flux de la mer ; catarrhe », du grec rheuma, « écoulement, flux », lui-même dérivé de rheîn, « couler » ; inflammation des muqueuses du nez et de la gorge, d'origine virale, infectieuse ou allergique, qui provoque un écoulement nasal et s'accompagne notamment d'éternuements, de toux ou d'enrouement, voire de fièvre (on dit aussi, dans le langage scientifique : rhinite ou, moins souvent, coryza). Attraper un rhume. Avoir un bon rhume, un gros rhume. Rhume des foins.

### Annexe 2 – Résultats des principales méta-analyses sur l'antibiothérapie dans le rhume

La première méta-analyse<sup>7</sup> analyse 13 essais randomisés versus placebo. Seulement 15% des patients traités par antibiotique ont une amélioration de leurs symptômes entre les 7<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> jours par rapport au groupe placebo au prix d'une augmentation de 83% des effets indésirables. Les auteurs suggèrent que le bénéfice d'un traitement antibiotique est modeste lorsque la rhinosinusite n'est pas compliquée.

Une deuxième méta-analyse étudie 17 essais randomisés versus placebo<sup>8</sup>. Les antibiotiques utilisés étaient l'amoxicilline (n=10), l'amoxicilline-acide clavulanique (n=3), la phénoxyéthylpénicilline (n=4), la doxycycline (n=2), l'azithromycine (n=2), le céfuroxime (n=1) et la ciclacilline (n=1). L'amélioration des symptômes entre le 7<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour après le début du traitement est significativement plus importante dans le groupe « antibiotique » par rapport au groupe placebo. Néanmoins, l'amplitude de l'effet thérapeutique semble limitée : la proportion de patients améliorés par le traitement est de 77,2% dans le groupe antibiotique versus 67,8% dans le groupe placebo. Il n'y a aucune différence en termes de complication ou de récurrence. Le groupe sous antibiothérapie a un taux d'effets indésirables, surtout gastro-intestinaux (essentiellement une diarrhée), plus élevé que le groupe témoin. Aucun symptôme clinique ne peut être associé au diagnostic de sinusite aiguë bactérienne et donc orienter la prescription d'une antibiothérapie. Une stratégie d'attente vigilante (« watchful waiting »), durant les 7 à 10 premiers jours avant l'instauration d'un éventuel traitement antibiotique, reste une option thérapeutique valide.

Une troisième méta-analyse<sup>9</sup> étudie 10 essais randomisés versus placebo. Aucun symptôme clinique ne peut être associé au diagnostic de rhinosinusite aiguë bactérienne ; la présence d'une rhinorrhée purulente n'a pas de valeur pronostique, et ne justifie pas la prescription d'une antibiothérapie. Si de nombreux articles préconisent une antibiothérapie en cas de persistance des symptômes au-delà de sept à dix jours, cette méta-analyse suggère que la place des antibiotiques dans cette situation clinique n'est pas certaine : une stratégie d'attente vigilante avant la prescription d'un antibiotique peut être discutée.

Une quatrième méta-analyse<sup>2</sup> étudie 10 essais randomisés versus placebo. Environ 5% des patients sous antibiotiques ont une amélioration plus rapide de leurs symptômes que les patients témoins. Néanmoins, les patients sous antibiotique ne reprennent pas leurs activités quotidiennes plus tôt, et ne prennent pas moins d'antalgiques ou de décongestionnants nasaux que les patients sous placebo. Environ 15% des patients ayant une rhinorrhée purulente ont une amélioration plus rapide de cette rhinorrhée par rapport aux témoins. Les effets indésirables des antibiotiques, essentiellement digestifs, ont affecté 12% des patients. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de place pour les antibiotiques chez les patients ayant une rhinosinusite aiguë non compliquée.

Une cinquième méta-analyse<sup>10</sup> étudie 10 essais randomisés versus placebo. Les auteurs soulignent que le facteur déclenchant la prescription d'une antibiothérapie est souvent l'apparition d'une rhinorrhée dite « purulente » qui fait évoquer la présence d'une « surinfection » bactérienne. Les critères retenus pour juger de l'efficacité du traitement

antibiotique étaient les symptômes ORL, l'état de santé général et les effets indésirables. Les différents antibiotiques utilisés étaient : tétracycline (n=5 études), pénicilline – ampicilline – amoxicilline et amoxicilline acide clavulanique (n=5), érythromycine (n=1), céphalosporine (n=1), cotrimoxazole (n=1), un antibactérien dénommé xibornol (n=1) et un antibiotique local, la nitrofurazone (n=1). Les auteurs concluent que l'antibiothérapie n'offre pas de bénéfice dans le traitement initial du rhume, ni dans celui de la rhinite aiguë purulente : ils ne doivent pas être prescrits en première intention car ils n'améliorent pas les symptômes des patients, mais peuvent induire des effets indésirables. Cependant, si les symptômes persistent plus de dix jours, la prescription d'antibiotiques pourrait être bénéfique (résultats positifs dans une étude) ; il est suggéré aux médecins de s'entretenir avec leurs patients pour mettre en balance l'effet positif sur les symptômes d'un traitement antibiotique versus l'apparition de résistances bactériennes.

### **Annexe 3 – Effets indésirables des décongestionnants nasaux**

A côté de cas isolés rapportés dans la littérature attestant d'effets indésirables graves (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, poussée hypertensive sévère, colite ischémique, tachycardie supraventriculaire), deux revues plus importantes soulignent la gravité de ces effets indésirables des décongestionnants nasaux. En 1990, une revue de la littérature a colligé les effets indésirables graves des décongestionnants nasaux rapportés dans la littérature depuis 1965. Cent quarante-deux cas ont été publiés, essentiellement aux Etats-Unis (USA) (69% des cas), touchant de façon prédominante des femmes de moins de 30 ans. Dans 82% des cas, l'effet indésirable a été jugé grave : poussée hypertensive sévère, hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral (avec huit cas de décès), trouble du rythme. Une autre étude, menée entre 2007 et 2011, a relevé 39 notifications (correspondant à 43 effets indésirables cardiovasculaires) enregistrées sur la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Il existait une augmentation de la proportion des cas féminins et des cas graves. L'âge moyen était de 44,1 ans. L'évolution était majoritairement favorable. Un décès était observé chez un patient de 83 ans atteint d'une cardiopathie sévère, qui a présenté un hématome du grand droit. Les effets indésirables étaient plus fréquents avec les formes orales (64,3%) qu'avec les formes nasales (35,7%). Les manifestations cliniques étaient essentiellement une hypertension artérielle, une tachycardie et des palpitations et quelques cas évoquant ou signant une atteinte ischémique (douleurs angineuses, infarctus du myocarde, angiopathie) étaient notés. Par ailleurs, 72 cas présentant 99 effets indésirables neurologiques ont été enregistrés. Ces effets étaient plus fréquents avec les formes orales (57,1%) qu'avec les formes nasales (42,9%). On retrouvait des cas d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques, des troubles convulsifs,

des accidents ischémiques transitoires et des céphalées. Ces effets indésirables peuvent survenir à tout âge, principalement sur les sujets à risque mais également chez toute personne et aussi chez l'enfant.

## Références

Fidan S, Izci S, Tellice M, Alizade E, Açar G. ST elevation myocardial infarction after use of pseudoephedrine: which is more dangerous, the common cold itself or the medication used for it ? Herz. 2015;40:144-6.

Meoli EM, Goldsweig AM, Malm BJ. Acute Myocardial Infarction from Coronary Vasospasm Precipitated by Pseudoephedrine and Metoprolol Use. Can J Cardiol. 2017;33:688.e1-688.e3.

Manini AF, Kabrhel C, Thomsen TW. Acute myocardial infarction after over-the-counter use of pseudoephedrine. Ann Emerg Med. 2005;45:213-6.

Biyik I, Ergene O. Myocardial infarction associated with pseudoephedrine use and acute streptococcal infection in a boy with normal coronary arteries. Can J Cardiol. 2006;22:254-256.

Enders JM, Dobesh PP, Ellison JN. Acute myocardial infarction induced by ephedrine alkaloids. Pharmacotherapy. 2003;23:1645-51.

Pederson KJ, Kuntz DH, Garbe GJ. Acute myocardial ischemia associated with ingestion of bupropion and pseudoephedrine in a 21-year-old man. Can J Cardiol. 2001;17:599-601.

Grzesk G, Polak G, Grabczewska Z, Kubica J. Myocardial infarction with normal coronary arteriogram: The role of ephedrine-like alkaloids. Med Sci Monit. 2004;10:CS15-21.

Wiener I, Tilkian AG, Palazzolo M. Coronary artery spasm and myocardial infarction in a patient with normal coronary arteries: Temporal relationship to pseudoephedrine ingestion. Cathet Cardiovasc Diagn. 1990;20:51-3.

Derreza H, Fine MD, Sadaniantz A. Acute myocardial infarction after use of pseudoephedrine for sinus congestion. J Am Board. Fam Pract. 1997;10:436-8.

Tilmant PY, Lablanche JM, Thieuleux FA, Dupuis BA, Bertrand ME. Detrimental effect of propranolol in patient's with coronary arterial spasm countered by combination with diltiazem. Am J Cardiol. 1983;52:230-3.

Wang NE, Gillis E, Mudie D. Hypertensive crisis and NSTEMI after accidental overdose of sustained release pseudoephedrine: a case report. Clin Toxicol (Phila). 2008;46:922-3.

Cantu C, Arauz A, Murillo-Bonilla LM, López M, Barinagarrementeria F. Stroke associated with sympathomimetics contained in over-the-counter cough and cold drugs. *Stroke*. 2003;34:1667-72.

Dowd J, Bailey D, Moussa K, Nair S, Doyle R, Culpepper-Morgan JA. Ischemic colitis associated with pseudoephedrine: four cases. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2430-4.

Bektas F, Eken C, Oktay C. Pseudoephedrine-induced paroxysmal supraventricular tachycardia: a case report. *J Emerg Med*. 2010;38:e53-7.

Olivier P, Dugué A, Montastruc JL. Adverse cardiovascular and central neurologic reactions to sympathomimetics used as nasal decongestants: results of the French National Pharmacovigilance Survey. *Thérapie*. 2003;58:361-6.

Montastruc F, Montastruc G, Taudou MJ, Olivier-Abbal P, Montastruc JL, Bondon-Guitton E. Acute coronary syndrome after nasal spray of oxymetazoline. *Chest*. 2014;146:e214-e215.

Lake CR, Gallant S, Masson E, Miller P. Adverse drug effects attributed to phenylpropanolamine: a review of 142 case reports. *Am J Med*. 1990;89:195-208.

Figure 1. Pourcentage de patients (en ordonnées) affectés par les symptômes du rhume en fonction du temps (en abscisse, jours)<sup>4</sup>.

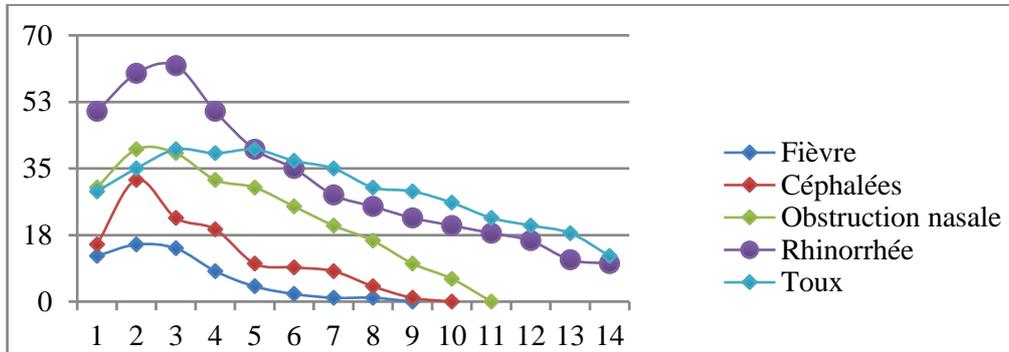
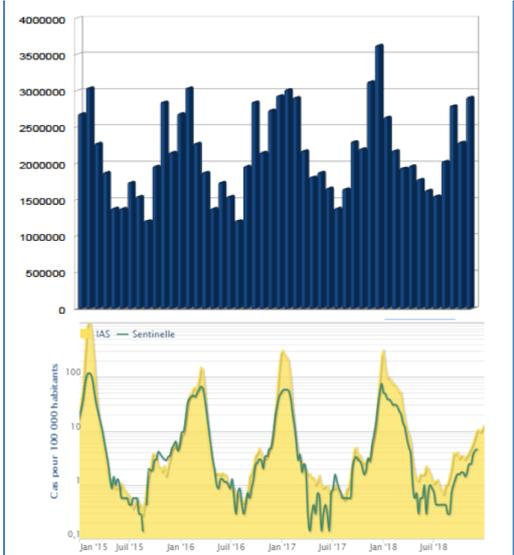
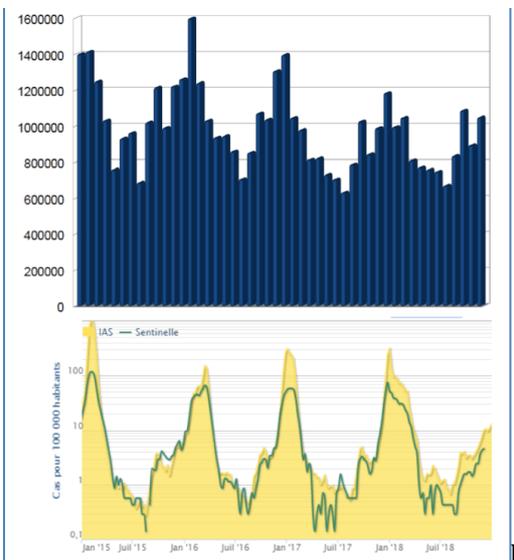


Figure 2. Vente de boîtes d'amoxicilline (A), d'amoxicilline / acide clavulanique (B), de pristinamycine (C) et de prednisolone (D) de janvier 2015 à janvier 2019 (base « Medic'AM mensuel »). Dans la partie basse est représentée la saisonnalité des syndromes grippaux par mois de janvier 2015 à janvier 2019.

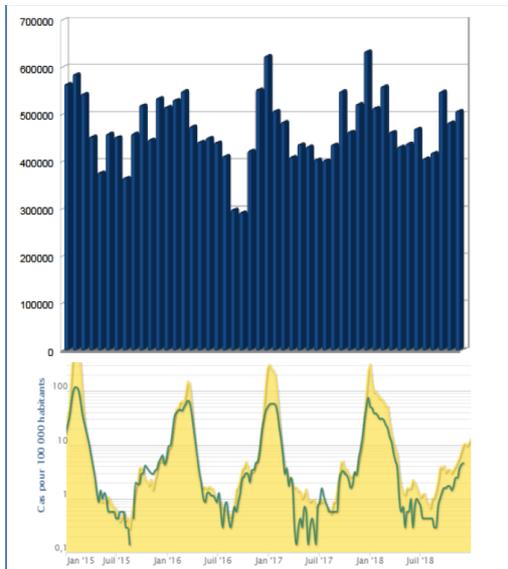


A

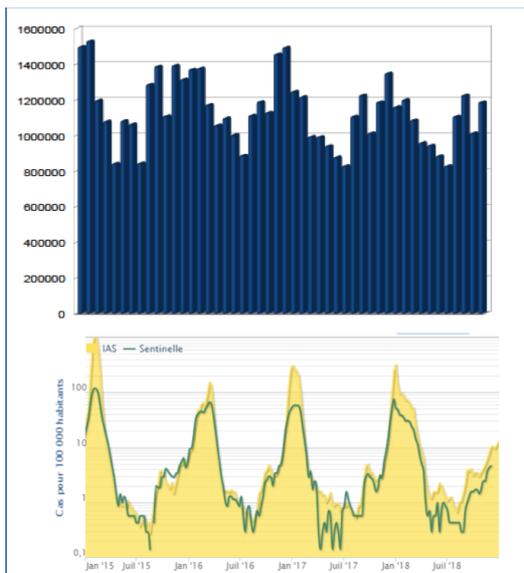


B





C



D

Tableau I – Consommation annuelle de boîtes d’amoxicilline, d’amoxicilline (amox) et acide clavulanique (AC), de pristinamycine et de prednisolone en France de 2015 à 2018. La moyenne annuelle correspond à la moyenne de ces quatre années.

<b>Année</b>	<b>amoxicilline</b>	<b>amox + AC</b>	<b>pristinamycine</b>	<b>prednisolone</b>
2015	24 122 790	12 885 644	5 761 347	14 331 840
2016	25 473 096	12 850 033	5 382 585	14 188 893
2017	27 056 316	10 776 711	5 672 509	13 143 793
2018	27 347 418	10 854 934	5 875 028	12 963 986
<b>Moyenne annuelle</b>	<b>25 999 905</b>	<b>11 841 830</b>	<b>5 672 867</b>	<b>13 657 128</b>

Tableau II - Vente annuelle moyenne de boîtes d'amoxicilline, d'amoxicilline (amox) et acide clavulanique (AC), de pristinamycine et de prednisolone en France entre 2015-2018. L'évaluation du nombre de boîtes vendues en dehors et au moment des pics saisonniers repose sur les données de la Figure 2.

<b>Année</b>	amoxicilline	amox + AC	pristinamycine	prednisolone
Moyenne annuelle	25 999 905	11 841 830	5 672 867	13 657 128
Hors pic saisonnier	18 000 000	9 000 000	4 800 000	9 600 000
Pics saisonniers	7 999 905	2 841 830	872 867	4 057 128
% pics / total	31%	24%	15%	30%