



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE N° 32

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 25 mars 2024 par

Mme YILMAZ Zoan

Né le 1^{er} février 1995

à Orange (84)

**USAGE DES ANTISEPTIQUES POUR TRAITER LES MAUX DE
GORGE : ANALYSE BENEFICES – RISQUES, ALTERNATIVES ET
PLACE DANS L’AUTOMEDICATION**

JURY

Présidente du jury : M. HANS SPATH Martin

Directeur de thèse : M. JOSSE Jérôme

Membre du jury : Mme LOTFI Salsabile

Mme CROUZET Alexandra

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI

Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation Pierre CHAREYRON
(INSPÉ)

Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés Rosaria FERRIGNO
(GEP)

Directrice du Département-composante Informatique Saida BOUAZAK BRONDEL

Directeur du Département-composante Mécanique Marc BUFFAT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE
GALENIQUE**

→ **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

→ **CHIMIE ANALYTIQUE**

Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

→ **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
Guillaume PLET (ATER)

→ **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

→ **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)

→ **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

→ **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Madame Maryem RHANOUI (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (PU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH-HDR)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Amanda GARRIDO (MCU)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

→ **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Madame Francesca ANGILERI (MCU)
Monsieur David BARTHELEMY(AHU)

→ **PHYSIOLOGIE**

Madame Elise BELAIDI (PU)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

→ **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Romain GARREAU (AHU)

→ **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

→ **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

→ **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)

→ **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

→ **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
Madame Floriane LAUMAY (MCU)

→ **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

→ **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

→ **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche



L'Apothicaire

(Musée des Hospices Civils de Lyon)

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

Au Professeur Martin HANS SPATH,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Soyez assuré de ma sincère gratitude. Merci pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

Au Professeur Jérôme JOSSE,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'être le directeur et tuteur de mon projet de thèse. Je vous suis très reconnaissante pour votre soutien, vos nombreux conseils et relectures. Merci !

Au Docteur Salsabile LOTFI,

Je te remercie pour ton soutien indéfectible, quel bonheur que nos chemins se soient recroisés au Plateau ! Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse, merci d'être une source d'inspiration par ton professionnalisme et ta force de caractère.

Au Docteur Alexandra CROUZET,

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci de m'avoir formé à la fonction de pharmacien et de m'avoir donné en exemple, l'investissement, l'énergie, la bienveillance et toute l'empathie que tu dégages pour chacun de tes patients. C'est un honneur d'avoir été chaperonné par toi. Merci !

Au Docteur CHARBONNET Jean François et son équipe de la PUI de la clinique Infirmierie Protestante de Caluire-et-Cuire,

Merci de m'avoir reçu lors de mon stage Hospitalo-universitaire de 5^{ème} année et d'avoir été si bienveillant.

Aux titulaires de la Grande pharmacie du Plateau, M. MAESTRACCI Julien et CLAIRAC Olivier et à toute l'équipe : Séverine, Yassine, Abdallah, Magali, Mathilde, Jennifer, Véronique, Sabrina et Tatine.

Merci d'avoir été mes repères à Lyon et m'avoir fait sentir parmi les vôtres. J'ai appris énormément à vos côtés, je vous en serais éternellement reconnaissante. J'ai créé des liens, des souvenirs inoubliables. Merci pour votre bienveillance, votre aide à tous les niveaux, vos conseils et votre soutien !

À BAUVIES Murielle et FREULON Philippe de la Grande Pharmacie de Lapalud ainsi qu'à Cindy et Marjorie.

Merci pour votre accueil et la confiance que vous m'accordez depuis mon stage de 6-ème année. C'est un plaisir de continuer cette aventure à vos côtés.

À toutes ces femmes Kurdes, qui se sont battues pour nous. JIN JIYAN AZADI.

À mes sœurs rencontrées à St Etienne ;

Safia, merci pour ton soutien indéfectible, ta force de caractère. Tu m'as tant inspirée, fait grandir, je suis tellement reconnaissante que nos chemins se soient croisés. **Ayse et Nazli**, vous êtes des personnes formidables, un exemple de gentillesse et de générosité. Merci d'avoir été un soutien si précieux.

Yasmine, brute de coffre, mais le cœur tellement doux, je suis reconnaissante de te compter parmi mes amies. Merci de nous avoir insufflé ta persévérance.

À mes coups de cœur de Lyon ;

Nazra, Rabaa, Ines, Momo, Carla merci d'avoir apporté de la joie, du rire et des folles aventures lyonnaises. Vous avez été un soutien énorme, une famille, un pilier à Lyon.

Emilio, je te considère comme un frère, merci d'avoir été fidèle à toi-même, une force qui insuffle le respect. Merci pour ton soutien, la motivation que tu m'as portée.

Stéphanie, ma beauté, c'est une chance de te connaître, ta gentillesse, ta bienveillance ont été un soutien pour moi. Tu es si brillante, je suis fière que nos chemins se soient croisés.

Esin, ma sœur, je te porte tellement dans mon cœur. Je te considère comme un membre de ma famille. Merci pour ta sincérité, ton soutien sans failles, la force de caractère que tu incarnes. Tu es une personne magnifique et je suis fière que l'on se porte dans le cœur.

À mes amis depuis toujours,

Nabila, ma sœur, nous avons grandi ensemble, nos folles années à Paul Eluard et tout le reste alala. Merci d'avoir été là toutes ces années. Tu incarnes la détermination, l'intelligence, la persévérance. Notre amitié a eu un impact sans conteste sur la personne que je suis aujourd'hui et je suis fière de te compter parmi mes proches.

Nora, ma sœur, nous avons grandi ensemble après ta Corse natale of course mdr. Mes années PACES, ma vie étudiante et d'aujourd'hui n'aurai pas eu le même goût sans toi. Tu es déterminée, forte et persévérante. Je suis fière de te compter parmi mes proches.

Hayatte, ma sœur, depuis toujours, je te prends en exemple pour ta résilience. Tu es brillante, forte ! Dans nos moments les plus durs, tu nous as reboosté tel un coach de boxe. Merci d'être un moteur dans ma vie pour aller vers la réussite et l'épanouissement. Tu nous inspires.

À Mymy, ma sœur, merci d'avoir été un soutien sans conteste dans ma vie. Tu as toujours su trouver les bons mots pour me rebooster et pousser mes limites. Tu es une force de détermination, de persévérance. Nous avons traversé des épreuves difficiles qui nous ont forgés de malade. Hamdoulileh aujourd'hui nous sommes plus fortes. Merci infiniment pour tout.

Ilias, mon confident, mon frère, mon mec de l'ombre mdr , je suis fière de l'homme que tu es. Le plus marrant de la bande c'est toi ! Ne t'aventure pas trop dans les plats farfelus cette année, reste en vie parmi nous stp mdr car tu es un mec en or, un homme sage, patient, généreux, une pestouille mdr, vraiment, puisse Dieu t'accorder une femme en or comme toi.

Fathi, je te vois sourire mdr, mon confident, mon frère, mon alter ego, mon mec de l'ombre mdr, je suis fière de l'homme que tu es. Tu es la pestouille, le plus gros drama (la drama queen que je suis te tire son chapeau), mais aussi un homme avec une grande rahma, générosité, gentillesse, et fidèle à ses proches. J'ai partagé mes moments de rêve et de folies les plus grandioses. Tu as été témoin de mes jours les plus durs et les plus heureux. Je ne pourrais te remercier assez pour tous ces moments, puisse Dieu t'accorder une femme en or comme toi.

Vous êtes la Team d'Or et je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien. Dans les moments les plus durs de ma vie et les plus beaux, vous étiez, vous êtes mon journal intime vivant.

Nous avons rassemblé nos forces et nos pas pour avancer vers l'excellence. Merci, merci, merci. Vous êtes ma famille d'amis depuis toujours et pour toujours.

LOVE

À ma famille,

À tous mes cousins et cousines chéris : Hevin, Selin, Azad, Ewan, Jade, Esin, Pamuk etc.

À Nunu, Cihan (Belo), Renan (Tito), Berkant (Bozo), merci pour votre soutien indéfectible, nos liens sont forts et j'en suis fière.

Yosma et Meyrem, Emine, mes tatas adorées. Merci pour votre soutien sans faille.

Dede, Nene vous êtes ma première motivation, vous êtes mes racines, mes parents les plus doux et aimants, vos bras ont toujours été les meilleurs des réconforts. C'est un honneur pour moi de porter le prénom Zozan et de lui rendre hommage aujourd'hui. SIZI SEVIYORUM

À mon frère Cengiz et ma petite sœur Ajda, je serai toujours là pour vous. Mes sangs, on se soutiendra toujours Dieu merci. JE VOUS AIME.

À Baba, merci d'avoir mis sur un trône mes études pour mon avenir. De m'avoir poussé à rêver plus et me battre pour les obtenir. Ton parcours a toujours été une source d'inspiration pour moi. MERCI BABA JE T'AIME.

À toi Maman, tu représentes la force, la confiance, la droiture, la générosité, par ton unité entière. Un corps, une âme, un cœur pour former ce que tu es, une femme sans égale.

Je ne pourrais verser assez de bijoux, d'or, de diamant et toutes les beautés de ce monde pour te remercier assez. Merci pour ton soutien sans limites, tu as fait beaucoup de sacrifices pour moi. Tout cela est pour toi ! Ma réussite est tienne. Prends soin de toi et de ton cœur car tu es ce que j'ai de plus cher en ce bas monde. MERCI MAMA JE T'AIME

TABLES DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	9
TABLES DES MATIÈRES.....	12
LISTE DES TABLEAUX.....	14
LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES.....	17
INTRODUCTION.....	18
1. LES MAUX DE GORGE.....	19
1.1 DEFINITION.....	19
1.2 ANATOMIE DU PHARYNX.....	19
1.3 LE MICROBIOTE BUCCAL.....	21
1.4 SYMPTOME DU MAL DE GORGE.....	23
1.5 CAUSES DU MAL DE GORGE.....	23
1.5.1 <i>Causes non infectieuses des maux de gorge</i>	23
1.5.2 <i>Causes infectieuses des maux de gorge</i>	24
1.6 DIAGNOSTIC DES ANGINES BACTERIENNES.....	29
1.7 LES COMPLICATIONS DE L'ANGINE.....	33
1.8 RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE MAL DE GORGE.....	34
2. LES ANTISEPTIQUES.....	37
2.1 DEFINITION.....	37
2.2 MODE D'ACTION.....	38
2.2.1 <i>Activité des antiseptiques contre les bactéries</i>	38
2.2.2 <i>Activité des antiseptiques contre les virus</i>	38
2.2.3 <i>Activité des antiseptiques contre les champignons</i>	39
2.3 FACTEURS QUI INFLUENCENT L'ACTIVITE DES ANTISEPTIQUES.....	39
2.4 LES FORMES GALENIQUES DES ANTISEPTIQUES DISPONIBLES POUR LE MAL DE GORGE.....	40
2.4.1 <i>Pastille</i>	40
2.4.2 <i>Spray (collutoire)</i>	40
2.4.3 <i>Bain de bouche</i>	40
2.5 LES DIFFERENTS ANTISEPTIQUES COMMERCIALISES EN FRANCE POUR TRAITER LES MAUX DE GORGE ET LEURS BENEFICES RAPPORTES.....	42
2.5.1 <i>Chlorhexidine digluconate et Chlorhexidine acétate</i>	42
2.5.2 <i>Chlorure de benzalkonium</i>	44
2.5.3 <i>Héxétidine</i>	45
2.5.4 <i>Le Chlorure de Cétylpyridinium</i>	46
2.5.5 <i>Héxamidine</i>	48
2.5.6 <i>Biclotymol</i>	48
2.5.7 <i>Amylmétacrésol (AMC) et Alcool 2,4-dichlorobenzyle (DCBA)</i>	51
2.6 SPECTRE D'ACTIVITE DES ANTISEPTIQUES.....	53
2.7 RISQUES.....	56
2.7.1 <i>Résistance aux antiseptiques chez les bactéries</i>	56
2.7.2 <i>Perturbation de la flore microbienne buccale</i>	59
2.7.3 <i>Effet cytotoxique des antiseptiques</i>	60
2.7.4 <i>Autres effets indésirables attendus</i>	62
2.8 METHODE DE DETERMINATION DE L'ACTIVITE D'UN ANTISEPTIQUE.....	63
2.9 REGLEMENTATION DE MISE SUR LE MARCHE.....	66
3. LES ALTERNATIVES	68
3.1 LE PRINCIPE DE PHYTOTHERAPIE.....	68
3.2 LES DIFFERENTS MODES D'UTILISATION DES PLANTES.....	68

3.3	LES DIFFERENTES PLANTES	70
3.3.1	<i>Le bouillon blanc</i>	70
3.3.2	<i>La guimauve</i>	70
3.3.3	<i>Sauge</i>	70
3.3.4	<i>Réglisse</i>	71
3.3.5	<i>La mousse islandaise</i>	71
3.3.6	<i>Échinacée</i>	72
3.3.7	<i>Eucalyptus</i>	72
3.3.8	<i>Sisymbre officinale</i>	72
3.3.9	<i>Nigelle</i>	73
3.3.10	<i>Citron</i>	73
3.3.11	<i>Sureau noir</i>	74
3.3.12	<i>Le Calendula</i>	74
3.3.13	<i>Le Pélargonium</i>	75
3.3.14	<i>Le Thym</i>	75
3.3.15	<i>Menthe poivrée</i>	76
3.3.16	<i>Le Giroflier</i>	76
3.3.17	<i>Le vinaigre de Cidre</i>	77
3.3.18	<i>Éctoïne</i>	77
3.4	APITHERAPIE	78
3.4.1	<i>Le miel</i>	78
3.4.2	<i>La propolis</i>	79
3.5	L'HOMEOPATHIE	79
4.	CONSOMMATION ET PUBLICITE.....	81
4.1	L'AUTOMEDICATION	81
4.2	CONSOMMATION DES PASTILLES ET COLLUTOIRES ANTISEPTIQUES	83
4.3	DETERMINANT A LA CONSOMMATION	86
4.4	PERSPECTIVES POUR L'OTC.....	90
5.	ANTISEPTIQUES NATURELS ALTERNATIFS OU ANTISEPTIQUE DE SYNTHESE.....	95
6.	CONCLUSION	97
	BIBLIOGRAPHIE	99

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : FLORE COMMENSALE DOMINANTE DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES (11)	22
TABLEAU 2 : DIFFERENTS ASPECTS DES ANGINES ET LES AGENTS POSSIBLEMENT EN CAUSE (23)(24)	27
TABLEAU 3 : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES DES ANGINES À SGA ET DES ANGINES VIRALES. (8)	28
TABLEAU 4 : AGENTS PATHOGENES EN CAUSE POUR ANGINE BACTERIENNE ET ANGINE VIRALE (25)	29
TABLEAU 5 : RECOMMANDATION TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE EN CAS D'ANGINE AIGUË AVEC UN SCORE DE MAC ISAAC ≥ 2 ET UN TDR POSITIF POUR UN ADULTE (33)	36
TABLEAU 6 : RECOMMANDATION TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE EN CAS D'ANGINE AIGUË AVEC UN SCORE DE MAC ISAAC ≥ 2 ET UN TDR POSITIF POUR UN ADULTE ET AYANT UNE ALLERGIE AUX PENICILLINES SANS CONTRE-INDICATION AUX CEPHALOSPORINES (33)	36
TABLEAU 7 : RECOMMANDATION TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE EN CAS D'ANGINE AIGUË AVEC UN SCORE DE MAC ISAAC ≥ 2 ET UN TDR POSITIF POUR UN ADULTE ET EN CAS DE CONTRE-INDICATION AUX BETALACTAMINES (33)	36
TABLEAU 8 : POURCENTAGES DE DIMINUTION DES BACTERIES OBSERVEES EN FONCTION DE LA DILUTION DU PRODUIT TEST ET DU TEMPS DE CONTACT (48)	43
TABLEAU 9 : EXTRAIT DES RESULTATS DE L'ETUDE PUBLIEE PAR LA COMMISSION DE TRANSPARENCE (68)	50
TABLEAU 10 : EXTRAIT DES RESULTATS DE L'ETUDE PUBLIEE PAR LA COMMISSION DE TRANSPARENCE (68)	50
TABLEAU 11 : SPECTRE D'ACTIVITE DES FAMILLES ANTISEPTIQUES SUR LES DIFFERENTS AGENTS MICROBIENS (76)	54
TABLEAU 12 : RECAPITULATIF DES NORMES AFNOR ET EUROPEENNES (99)	64

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : SCHEMA DE L'ANATOMIE DU PHARYNX (7)	21
FIGURE 2 SCHEMA DESCRIPTIF DE LA METHODE DE COLORATION DE GRAM (12).....	23
FIGURE 3 : IMAGE PHOTOGRAPHIEE D'UNE ANGINE D'ORIGINE VIRALE (18)	25
FIGURE 4 : IMAGE PHOTOGRAPHIEE D'UNE ANGINE BACTERIENNE (23).....	26
FIGURE 5 : MODE OPERATOIRE POUR LA REALISATION DU TROD ANGINE (23)	31
FIGURE 6 : DISTINCTION A L'OBSERVATION POUR UNE PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE OU UNE REDIRECTION EN CONSULTATION MEDICALE (28).....	32
FIGURE 7 : SCHEMA QUI REPRESENTE LA PLACE DU PATIENT POUR LE CONSEIL (32).....	35
FIGURE 8 : QUELQUES REFERENCES DISPONIBLES SUR LE MARCHE FRANÇAIS (41) (42) (43)....	41
FIGURE 9 : MOLECULE DE CHLORHEXIDINE (47).....	43
FIGURE 10 : MOLECULE DE CHLORURE DE BENZALKONIUM (52)	45
FIGURE 11 : MOLECULE D'HEXETIDINE (55)	45
FIGURE 12 : MOLECULE DE CETYLPYRIDINIUM (59).....	46
FIGURE 13 : GRAPHIQUE REPRESENTANT LA DIMINUTION DE CONCENTRATION DE SARS COV-2 EN FONCTION DES ACTIFS DE LA SUSPENSION DU PRODUIT D'ESSAI (60)	47
FIGURE 14 : MOLECULE D'HEXAMIDINE (62)	48
FIGURE 15 : MOLECULE DE BICLOTYMOLOL (67)	49
FIGURE 16 : MOLECULE DE AMYLMETACRESOL (71).....	51
FIGURE 17 : MOLECULE DE L'ALCOOL 2,4-DICHLOROBENZYLIQUE (72).....	51
FIGURE 18 : ACTIVITE BACTERICIDE IN VITRO D'UNE PASTILLE AMC/DCBA (74)	52
FIGURE 19 : ÉCHELLE SEMI QUANTITATIVE DE DU SPECTRE D'ACTIVITE DES ANTISEPTIQUES (77)	55
FIGURE 20 : ÉCHELLE DE RESISTANCE DES MICRO-ORGANISMES AUX ANTISEPTIQUES (77)	58
FIGURE 21 : DIMINUTION DE LA VIABILITE DES KERATINOCYTES A PARTIR DE FROTTIS DE MUQUEUSE BUCCALE SOUS L'INFLUENCE DE SOLUTIONS ANTISEPTIQUES AU FIL DU TEMPS (EXPRIMEE EN POURCENTAGE DE CELLULES VIABLES, MOYENNE ± ET) (91)	61
FIGURE 22 : IMAGE COMPARATIVES VIABILITE DES KERATINOCYTES. CONTROLER LES KERATINOCYTES (A). "FORME TRANSITIONNELLE" (B). KERATINOCYTES NON VIABLES (C) COLORATION AO/EB, A (x100), B ET C (x400) (91)	62
FIGURE 23 : CAMEMBERT STATISTIQUES DETAILLANT L'USAGE DES MEDICAMENTS DE PREMIER RECOURS (167)	82

FIGURE 24 : GRAPHIQUE QUI CLASSE LE TOP 10 DES SEGMENTS SELON LES VENTES HORS PRESCRIPTION EN 2022 (167)	83
FIGURE 25 : CLASSEMENT DES MARQUES EN TOP 10 DU SEGMENT " SYSTEME RESPIRATOIRE " EN 2022 (167).....	84
FIGURE 26 : CHIFFRE D’AFFAIRES RECENSES DES DIFFERENTS SEGMENTS OTC EN 2023 (172)	85
FIGURE 27 : REPARTITION DES VENTES SELON LA FORME GALENIQUE ET LE NOMBRE DE BOITES VENDUES DU CUMUL ANNUEL MARS 2015 (174)	85
FIGURE 28 : REPARTITION DES FABRICANTS DU SECTEUR SYSTEME RESPIRATOIRE EN FONCTION DE LEUR PART DE MARCHE EN CHIFFRE D’AFFAIRES ; CUMUL ANNUEL MARS 2015 (174)...	86
FIGURE 29 : GRAPHIQUE CLASSANT LES DIFFERENTES ELEMENT QUI DETOURNE LE CHOIX PREMIER DU CONSOMMATEUR (171)	88
FIGURE 30 : GRAPHIQUE CLASSANT LES DIFFERENTS ARGUMENTS QUI INFLUENCE LE CHOIX A L’ACHAT (171).....	88
FIGURE 31 : LES ACTEURS CIBLES PAR LES LABORATOIRE (179).....	90
FIGURE 32 : LES DIFFERENTS ACTEURS ET IMPACT SUR LA TENDANCE DU MARCHE DE L’OTC PARTIE 1 (179)	92
FIGURE 33 : LES DIFFERENTS ACTEURS ET LES IMPACTS SUR LA TENDANCE DU MARCHE DE L’OTC PARTIE 2 (179)	93
FIGURE 34 : LES DIFFERENTS ACTEURS ET LES IMPACTS SUR LA TENDANCE DU MARCHE DE L’OTC PARTIE 3 (179)	94

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

SGA : Streptocoque Du Groupe A

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

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

TDR : Test Diagnostique Rapide

SMR : Service Médical Rendu

ASMR : Amélioration Service Médical Rendu

HAS : Haute Autorité Santé

CPC : Cétylpyridinium Chlorure

BH : Benzydamine

AMC : Amylmétacrésol

DCBA : Alcool 2,4-dichlorobenzyle

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

OTC : Over The Counter

RCP : Résumé Caractéristique Produit

FDA : Food Drug Administration

AFNOR : Association Française de Normalisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

PMF : Prescription Médicale Facultative

CSP : Code de Santé Publique

EMA : Agence Européenne Médicament

USPO : Union Syndicale des Pharmaciens d'Officine

IMS : Société Information Médicale et Statistique

AFIPA : L'Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication Responsable

NERES : Nouvelle Ère Santé

REACH : Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals

INTRODUCTION

Le mal de gorge, odynophagie, est une problématique récurrente pour laquelle les patients se présentent en pharmacie d'officine. Les angines aiguës représentent 10 à 12 millions de diagnostics par an en France métropolitaine, engendrant une grande consommation d'antibiotiques alors que la majorité de ces angines sont d'origine virale.

Dans un contexte d'antibiorésistance croissante et de réduction du mésusage des antibiotiques, les pratiques se tournent vers l'usage d'antiseptiques topiques pour soulager les maux de gorge. Ainsi, la place que prennent les pastilles et collutoires antiseptiques pour traiter les maux de gorge dans l'automédication est de plus en plus importante.

Cependant, alors qu'il est plutôt facile de contrôler l'usage des antibiotiques (uniquement sur prescription), l'usage des antiseptiques est plus complexe à contrôler alors qu'il n'est pas sans risques. Dans le cadre de mon travail de Thèse d'Exercice, j'ai souhaité m'intéresser aux antiseptiques, disponibles et proposés plus spécifiquement dans le contexte de l'odynophagie.

L'objectif étant d'analyser leurs pertinences d'usage au regard de la balance bénéfice/risque et des alternatives disponibles sur le marché français.

Dans la première partie, nous aborderons la plainte du mal de gorge dans son ensemble (définitions, causes, symptômes, etc.), les antiseptiques utilisés dans les spécialités disponibles sur le marché français, puis les alternatives disponibles. (phytothérapie, apithérapie, etc.)

Puis, dans la seconde partie, nous aborderons le principe de l'automédication et ses enjeux, l'impact de la publicité sur le choix du consommateur-patient.

1. Les maux de gorge

1.1 Définition

Un mal de gorge est une douleur située au niveau du pharynx postérieur. Elle se manifeste dans certains cas lors de la déglutition et, pour d'autres cas, elle se manifeste sans que la déglutition ne soit un facteur déclenchant. Le terme médical de mal de gorge à la déglutition est l'odynophagie.(1)

Il peut être retrouvé dans le diagnostic de :

- **La pharyngite** : se caractérise par l'inflammation du pharynx, du rhinopharynx et des amygdales. La cause de cette inflammation peut être d'origine virale, bactérienne et fongique.(2)
- **La laryngite** : c'est l'inflammation du larynx causée par un virus et très rarement par une bactérie. Les symptômes de la laryngite ont un impact essentiellement sur la voix. La gorge est irritée avec sensation d'enrouement et d'inconfort.(3)
- **L'angine** : c'est une inflammation des amygdales. Elle se caractérise par l'apparition d'une douleur de la gorge, spontanée ou déclenchée par l'alimentation.(4) Par l'examen local et l'observation de l'aspect de l'oropharynx, il peut être possible de distinguer les angines érythémateuses, érythémato-pultacées, les pseudos membraneuses, les ulcéreuses, ulcéro-nécrotiques et les vésiculeuses.

De manière générale, les perturbations engendrent, au sein de cette zone ORL (oto-rhino-laryngologie), un mal de gorge.

Nous allons nous focaliser sur le cas de l'angine car c'est la problématique la plus décrite et recensés lors des consultations.

1.2 Anatomie du pharynx

Le terme médical désignant la gorge est le pharynx. Le pharynx est coupé en trois parties et il est situé derrière les amygdales (Figure 1) :

- Le nasopharynx est la partie qui communique avec les voies nasales ; il est relié aux oreilles par la trompe d'Eustache.
- L'oropharynx est composé de la luette, de la base de la langue et de la loge amygdalienne.

→ L'hypopharynx correspond au croisement des voies digestives et aériennes.

La gorge est recouverte d'une muqueuse composée de cellules productrices de mucus (la salive) et qui ont des projections ciliées (les cils) pour envoyer les impuretés vers le système digestif.

Les amygdales sont des organes lymphoïdes qui servent à la défense immunitaire. En effet, elles sont le premier barrage aux agents infectieux (virus, bactéries) qui pénètrent par la bouche ou le nez. Sont présents dans les amygdales, des lymphocytes et des macrophages qui offrent une protection contre les substances nocives et les agents pathogènes soit en les tuant directement soit en permettant la fabrication d'anticorps adaptés. (5)

Elles sont au nombre de deux et sont situées au fond de la gorge, chacune étant disposée de chaque côté. Les amygdales sont plus développées durant l'enfance et se réduisent au cours de la vie. (6)(7) En effet à la naissance, l'enfant a une défense immunitaire immature. Après les 6 premiers mois (pendant lesquels il est protégé par des anticorps d'origine maternelle) se met en place une immunité grâce à son tissu lymphoïde.

Les antigènes, qui sont nécessaires pour construire cette défense immunitaire, pénètrent dans l'organisme par les fosses nasales et entrent en contact, d'abord avec la muqueuse du rhinopharynx, entraînant ainsi le développement de l'amygdale pharyngée, puis avec l'oropharynx, entraînant un développement des amygdales palatines et enfin avec le tube digestif.

Les macrophages présents véhiculent ainsi les antigènes (viraux ou bactériens) dans les centres germinatifs du tissu lymphoïde permettant une construction immunitaire grâce aux lymphocytes B et T qui se multiplient. Ceci explique l'augmentation du volume des amygdales durant l'enfance et la diminution de leur volume à l'âge adulte. (8)

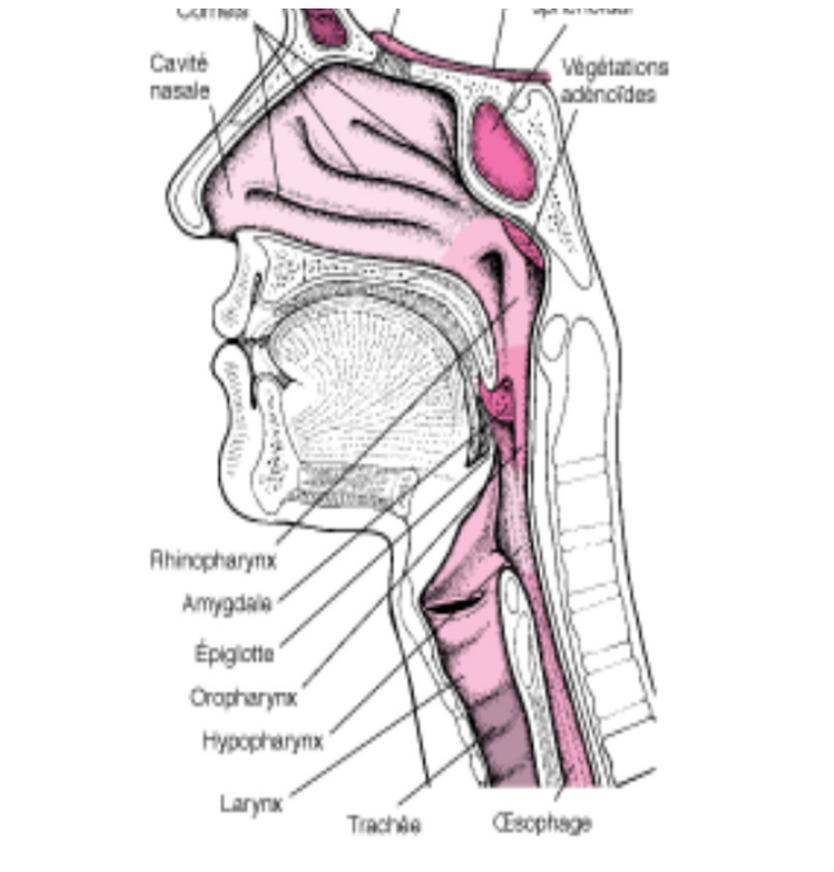


Figure 1 : Schéma de l'anatomie du pharynx. (7)

1.3 Le microbiote buccal

Le microbiote buccal est le plus complexe après le microbiote intestinal. Le microbiote buccal abrite plus de 700 types de bactéries qui, selon les espèces, se logent dans différentes zones. La plupart sont des bactéries dites commensales et vivent en symbiose. Elles jouent un rôle clé dans de nombreuses fonctions, dont l'absorption et la digestion des nutriments, la régulation de l'environnement interne du corps, le développement du système immunitaire et la protection contre les agents pathogènes. (9) La population des bactéries commensales de la sphère buccale est riche (10^{10} CFU/ml de salive). Elle est dominée surtout par les bactéries de type streptocoques, par les *Staphylococcus epidermidis*, *Neisseria* non-pathogènes, les corynébactéries et des bactéries anaérobies. (10)

Le mal de gorge correspond souvent à l'émergence de micro-organismes pathogènes.

Tableau 1 : Flore commensale dominante des voies aériennes supérieures. (11)

	Flore de la muqueuse buccale	Flore salivaire	Flore du pharynx	Flore des fosses nasales	Flore du conduit auditif
<i>Streptococcus salivarius</i>	+++	+++	++		
Autres <i>Streptococcus</i> alpha hémolytiques	+++	++	++	+	
Bactéries anaérobies	++	+	++		
<i>Haemophilus</i>			+		
<i>Neisseria</i>			++		
<i>Moraxella</i>			++		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>				+++	+++
Corynébactéries				++	+++
<i>Micrococcus</i>					++

Dans le cadre de ce travail de thèse, les bactéries seront évoquées selon leur coloration de Gram positif ou négatif. La paroi bactérienne assure à la bactérie sa rigidité, sa forme et qui lui confère une certaine résistance au milieu extérieur. La structure de la paroi permet de différencier les bactéries à Gram (+) ou à Gram (-). La paroi des bactéries à Gram (-) est plus fine mais plus complexe, avec la présence d'une membrane extérieure. Ainsi la perméabilité ou imperméabilité de la paroi qui permet de caractériser la coloration de Gram.

Cette coloration se déroule en trois étapes :

- La première étape étant la coloration au Violet de gentiane pendant une minute.
- Puis une fixation par le Lugol pendant une minute.
- Ensuite, il faut réaliser une décoloration à l'alcool pendant 40 à 50 secondes.
- Pour finir une contre coloration par la Safranine ou la Fuchsine pendant 30 secondes.

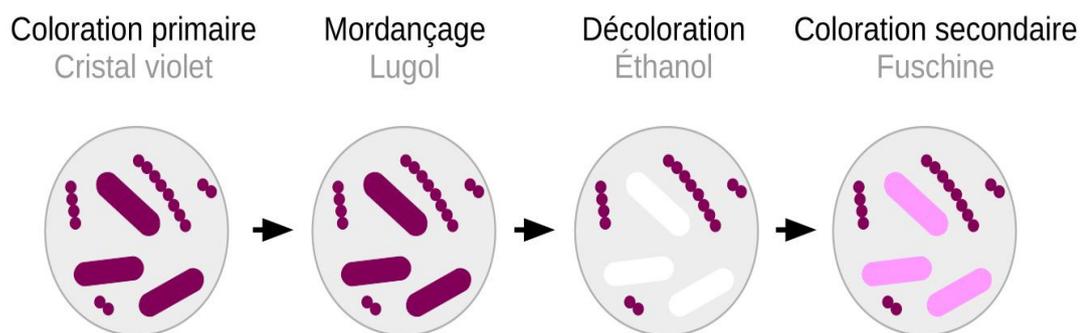


Figure 2 : Schéma descriptif de la méthode de coloration de Gram.(12)

Ensuite, le prélèvement est examiné au microscope optique avec de l'huile d'immersion. Les bactéries Gram (+) seront colorées en violet et les bactéries Gram (-) seront colorées en rose. (13)

1.4 Symptôme du mal de gorge

Souvent, les premiers signes d'un mal de gorge sont un ressenti d'inconfort, un picotement, un enrouement et une douleur à la déglutition. Il y a aussi une sensation de brûlure, d'acidité et de gorge irritée. Une sensation de gorge sèche peut aussi s'exprimer pour définir un mal de gorge. Ce sont des perceptions qu'il est important d'investiguer pour adapter la prise en charge. Dans l'optique de différencier une pharyngite d'une angine, il faudra réaliser une analyse de la cavité buccale, avec l'apparition d'une inflammation de l'oropharynx pour la pharyngite et une inflammation des amygdales pour les angines. (14)

1.5 Causes du mal de gorge

Un mal de gorge peut être le premier symptôme d'une maladie bénigne, comme un rhume ou la grippe, ou d'une maladie plus grave, comme la mononucléose, une infection streptococcique de la gorge ou la scarlatine. Ainsi, une douleur ressentie à la gorge peut avoir plusieurs origines.

1.5.1 Causes non infectieuses des maux de gorge

Une cause non-infectieuse peut être à l'origine d'un mal de gorge. Cela peut être provoqué par une irritation due à différents facteurs.

Plusieurs exemples sont notés, ici mais ce n'est pas une liste exhaustive :

- La pollution atmosphérique et la sécheresse de l'air ambiant
- Une allergie
- La consommation de tabac
- Les vapeurs de substances chimiques (peintures, colles)
- L'ingestion accidentelle d'un produit irritant
- La présence d'un corps étranger dans la gorge (arête de poisson, esquille d'os de lapin...)
- Une remontée d'acide provenant de l'estomac ou reflux gastro-œsophagien
- Le fait de dormir la bouche ouverte ou de ronfler...

Parfois, une maladie grave peut être responsable d'un mal de gorge qui perdure. Il peut s'agir d'un cancer des voies aérodigestives survenant le plus souvent dans un contexte de consommation de tabac et d'alcool. (15)

1.5.2 Causes infectieuses des maux de gorge

En-dehors des maux de gorge dus aux irritations, on parle des maux de gorge dus aux agents infectieux. On les retrouve dans le diagnostic d'une pharyngite, laryngite et angine. Les consultations médicales sont plus fréquentes pour les angines. Il en résulte, qu'en-dehors du type non-infectieux, la cause la plus fréquente du mal de gorge aigu est l'infection virale. En effet, lors des consultations pour angine, on s'aperçoit que les virus sont responsables de 85 à 95 % des cas chez l'adulte. Les infections bactériennes causent quant à elles, environ 5 à 15 % des cas de maux de gorge aigus chez les adultes. (16) Les infections orales fongiques sont plus rares. La pharyngite étant moins bien délimitée en diagnostique, c'est l'angine qui est reconnue comme le motif majeur de consultation pour le mal de gorge.

1.5.2.1 Angine virale

De manière générale, l'angine virale est sans gravité, mais récurrente. Elle se manifeste par un mal de gorge entraînant une difficulté à la déglutition et par de la fièvre entre 38 °C et 39 °C. D'autres symptômes associés comme la toux, le rhume et les troubles digestifs peuvent également se manifester.

De nombreux virus peuvent être en cause, entre autres :

- Adénovirus

- Entérovirus
- Virus d'Epstein-Barr, responsable de la mononucléose infectieuse
- Virus de l'herpès
- Virus influenzae
- Virus para influenzae. (17)

Ces angines ne doivent pas être traitées par des antibiotiques, qui sont inefficaces sur les virus. (6) Dans le cas d'une origine virale, la guérison spontanée en quelques jours est classique et la thérapie envisagée sera principalement symptomatique, pour soulager la douleur.

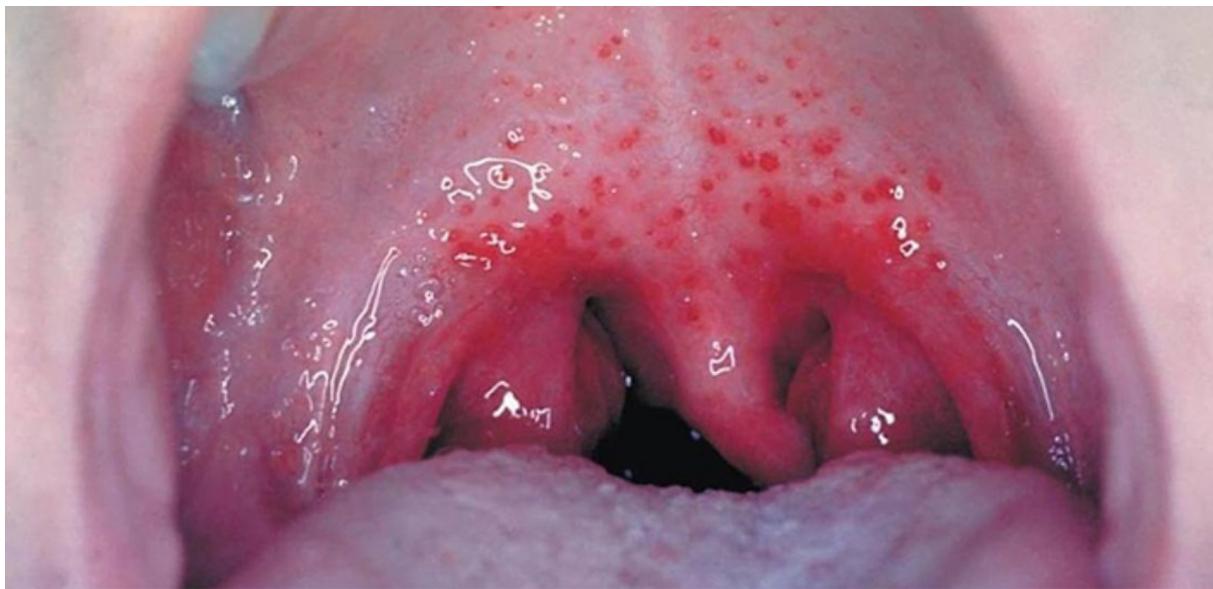


Figure 3 : Image photographiée d'une angine d'origine virale. (18)

1.5.2.2 Angine bactérienne

L'angine bactérienne entraîne un mal de gorge. Le streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGA ou *Staphylococcus pyogenes*) est le premier agent infectieux responsable des angines bactériennes. (19) SGA se transmet exclusivement d'homme à homme et fait partie de la flore commensale. C'est un pathogène opportuniste : il cause des symptômes que dans certaines conditions. (20) La durée d'incubation du SGA est de 1 à 4 jours la plupart du temps, mais elle peut être plus prolongée. La durée de la contagiosité est de 24 - 48 heures s'il est instauré une antibiothérapie efficace sinon elle peut durer jusqu'à, 2 à 3 semaines en l'absence de traitement. (21) Le SGA est globalement responsable de 20 % des angines bactériennes chez l'adulte, mais

jusqu'à 40 % des cas chez l'enfant entre 3 et 12 ans. (22) L'angine bactérienne survient surtout à partir de l'âge de 3 ans avec un pic d'incidence situé entre 5 et 15 ans et reste rare chez l'adulte. (8)

L'angine bactérienne s'accompagne souvent des signes suivants :

- Atteinte des amygdales
- Ganglions gonflés
- Inflammation de l'oropharynx
- Douleur à la déglutition : odynophagie
- Absence de toux
- Fièvre



Figure 4 : Image photographiée d'une angine bactérienne (23)

Il existe d'autres agents bactériens responsables d'une angine bactérienne, comme les bacilles diphtériques, les gonocoques et les bactéries anaérobies entre autres : elles doivent être évoquées au regard du contexte épidémiologique, clinique ou évolutif particulier. (19) L'aspect de l'oropharynx ne permet pas de prédire s'il s'agit d'une angine à SGA. En effet, il peut prendre une forme érythémateuse, érythématopultacée voire unilatérale et nécrotique.

Tableau 2 : Différents aspects des angines et les agents possiblement en cause. (23)(24)

Angines érythémateuses	Angines érythémato-pultacées	Angines ulcéreuses	Angines pseudo-membraneuses	Angines vésiculeuses
Les amygdales sont rouges	Les amygdales sont recouvertes d'un enduit pultacé (blanc)	Ulcérations à la surface des amygdales	Les amygdales sont recouvertes de fausses membranes	Présence de vésicules sur muqueuses rouges
Causes : 1. Virale 2. Mécanique	Causes : 1. Virales 2. <i>Streptocoque β-hémolytique A</i>	Causes : 1. Bactéries Anaérobies Il faut éliminer : Hémopathies Cancers Tuberculose Syphilis	Causes : 1. Mononucléose infectieuse (<i>Virus Epstein-Barr</i>) douloureuse avec adénopathies occipitales, asthénie. Lymphocytose, Sérologie EBV positive. Éviter les bêtalactamines qui provoquent une éruption cutanée 2. Diphtérie	Causes : <i>virus coxsakie A</i> <i>virus herpès simplex</i>

Le streptocoque A se transmet par la salive, en effet, le plus souvent par les gouttelettes émises lors des éternuements et de la toux que la personne à proximité va inhaler.

La transmission se fait aussi par contact direct : cela se produit lorsqu'une personne entre en contact direct avec des surfaces, des objets ou des personnes infectées, puis touche son visage, en particulier ses yeux, son nez ou sa bouche, permettant ainsi à l'agent pathogène d'entrer dans son corps.

Ce sont aussi les voies de contamination pour les autres agents infectieux.

1.5.2.3 Différence entre angine virale et angine bactérienne

L'aspect est donc un élément qui n'est pas suffisant pour déterminer s'il s'agit d'une angine bactérienne ou virale. Il faut tenir compte des symptômes associés, du contexte du patient, du contexte épidémiologique en amont.

Tableau 3 : Principales caractéristiques cliniques et épidémiologiques des angines à SGA et des angines virales. (8)

	Angine à SGA	Angine Virale
Épidémiologie	Épidémie, hiver et début du printemps Age : pic d'incidence entre 5 et 15 ans (survenue possible dès 3 ans)	Épidémie, hiver et début du printemps
Signes fonctionnels ou généraux	Début brusque Odynophagie intense Absence de toux Fièvre élevée	Début progressif Dysphagie modérée ou absente Présence de toux, coryza, enrouement, diarrhée
Signes physiques	Érythème pharyngé intense Purpura du voile Exsudat Adénopathies satellites sensibles Éruption scarlatiniforme	Vésicules Éruption évocatrice d'une maladie virale (par exemple, syndrome pieds-mains-bouche) Conjonctivite

Tableau 4 : Agents pathogènes en cause pour angine bactérienne et angine virale. (25)

Angines bactériennes	Angines virales
Streptocoques du groupe A streptocoques des groupes C, G Anaérobies mixtes <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Corynebacterium diphtheria</i> <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Treponema pallidum</i> AUTRES : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydophilal</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Rhinovirus Coronavirus Adenovirus Herpès simplex type 1 et 2 Para Influenza Coxsackie A Herpangine Epstein-Barr virus EBV Cytomegalovirus CMV Human immunodeficiency virus HIV Influenza A, B

1.6 Diagnostic des angines bactériennes

Un test rapide d'orientation diagnostique (TROD) existe pour les angines. Il permet d'orienter le type d'infection en cause pour l'angine. C'est par une technique d'immunochromatographie qu'il permet d'orienter sur une angine bactérienne due à un SGA en détectant les antigènes spécifiques de la paroi de cette bactérie. Il a une très bonne fiabilité avec une sensibilité supérieure à 90 % et une spécificité supérieure à 95 %. (26)

Depuis le 1er août 2016, les pharmaciens sont autorisés à réaliser le TROD angine au sein de leur officine dans un espace clairement dédié. Depuis le 1er juillet 2021, cette activité est rémunérée, c'est-à-dire remboursée par la Sécurité Sociale.

Celui-ci ne doit être réalisé qu'après une évaluation préalable permettant d'obtenir le score de Mac Isaac. C'est ce score qui donne l'aval au TROD.

La pratique du TROD angine n'est pas nécessaire pour :

- Enfant de moins de 3 ans
- Adulte avec un score de Mac Isaac < 2

Le score Mac Isaac est calculé ainsi :

- Fièvre (>38°C) : +1
- Absence de toux : +1
- Ganglions gonflés et douloureux à la pression : +1
- Amygdales gonflées ou recouvertes d'un dépôt : +1
- Age < 15 ans : +1
- Age > 45 ans : -1

Ainsi, la probabilité de positivité à SGA est de :

- 50 % pour un score de 4 ou 5
- 35 % pour un score de 3
- 17 % pour un score de 2
- 10 % pour un score de 1
- 1 % pour un score de 0 ou -1. (27)

L'observation de l'aspect de la gorge est primordiale avant de réaliser un test. En effet, il faut écarter tout ce qui ne ressemble pas à une angine érythémateuse simple ou érythémato-pultacée avec points rouges ou sans point rouge. En-dehors de ces observations-là, il faudra rediriger le patient vers une consultation médicale pour éviter toute complication.

On peut trouver des fiches techniques sur les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) sur les sites web des organismes de santé publique, des organisations médicales et par les fabricants de kits de test.

Ces fiches fournissent des informations détaillées sur la procédure de test, son utilisation correcte ainsi que l'interprétation des résultats.

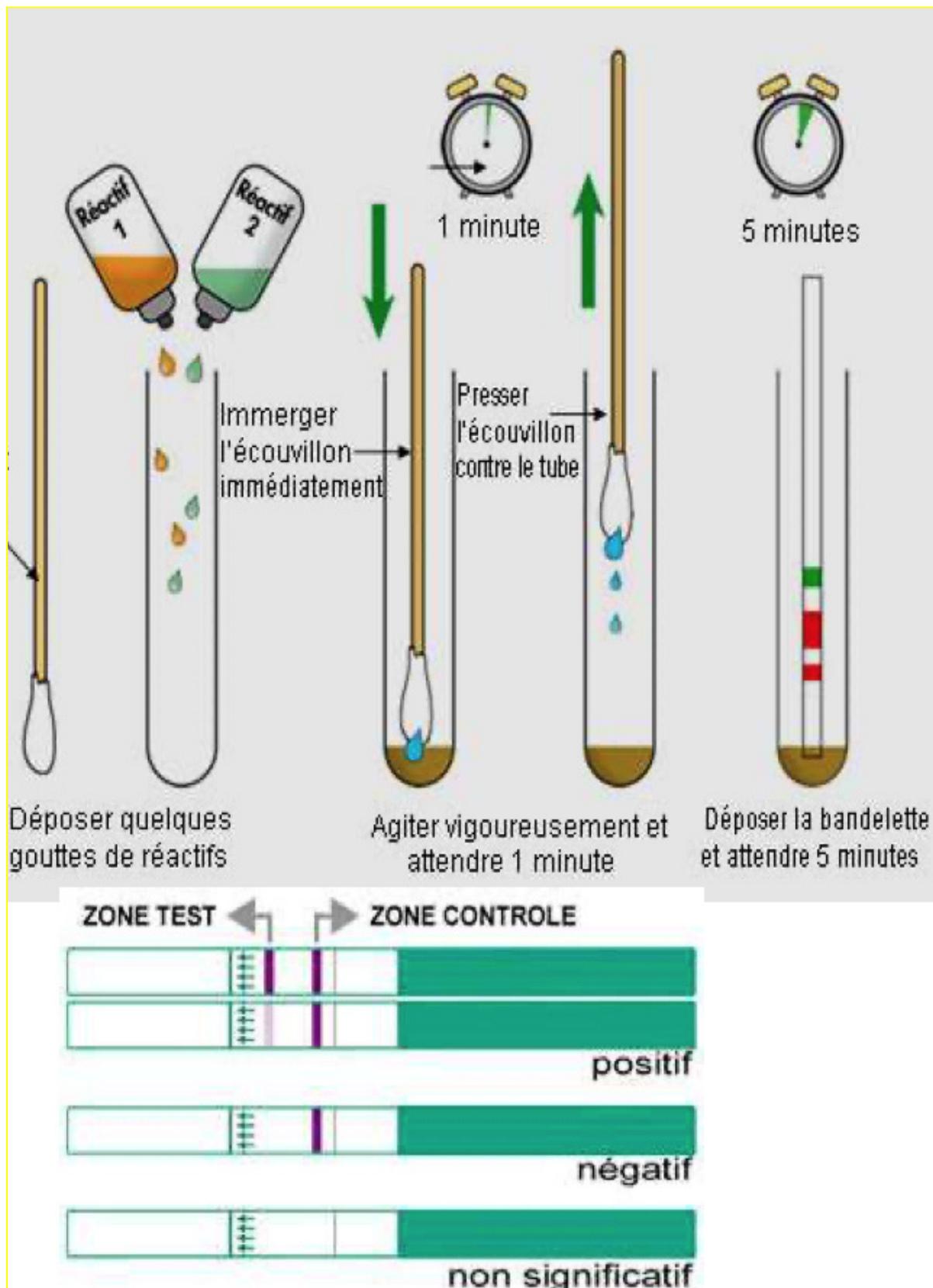


Figure 5 : Mode opératoire pour la réalisation du TROD Angine. (23)



Figure 6 : Distinction à l'observation pour une prise en charge à l'officine ou une redirection en consultation médicale. (28)

1.7 Les complications de l'angine

S'ils ne sont pas traités, certains cas d'angine peuvent se compliquer. Notamment par un phlegmon périamygdalien, par une infection locale, une cellulite cervicale profonde et extensive, une adénite cervicale suppurative, et même par une septicémie. Le SGA en particulier peut entraîner des complications.

Ces complications peuvent rester localisées :

- Phlegmon péri-amygdalien : trismus dans les formes antérieures, déviation de la luette côté opposé à la lésion, dysphonie.
- Adénophlegmon cervical : douleur cervicale puis torticolis fébrile évoluant vers l'abcédation.
- Infections péri-pharyngées : avec abcès rétro-pharyngé/rétro-stylien (tuméfaction cervicale, torticolis), infections pré-stylienne (cervicale haute et sous-mandibulaire), fasciite nécrosante (cellulite cervicale profonde). (29)

Mais aussi se généraliser par des syndromes immunologiques :

- Rhumatisme articulaire aigu (RAA) : douleur articulaire fugace et migratrice aux chevilles, genoux, coudes et poignets.
- Cardite rhumatismale : entraîne un souffle cardiaque important.
- Glomérulonéphrite aiguë (GNA) : hématurie, protéinurie, œdèmes, hypertension artérielle et insuffisance rénale.
- Chorée de Sydenham : secousses rapides et irrégulières débutant par les mains et qui se généralisent aux pieds et au visage.
- Érythèmes noueux : nodules douloureux sous cutanés. (23)

Et par des syndromes toxiques :

- Scarlatine : éruption cutanée, langue recouverte d'un enduit blanc puis aspect rouge framboisé. (23)
- Choc toxinique.

Les cas de complications sont notamment dus à SGA, mais sont de l'ordre de 1 % d'incidence. (29)

1.8 Recommandations de prise en charge mal de gorge

Plusieurs cas d'infections graves aux streptocoques ont été recensés à la suite d'une prise d'anti-inflammatoires en automédication pour traiter le mal de gorge.

C'est pourquoi l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) a publié un article de recommandations de prise en charge pour le mal de gorge. Il faudrait alors privilégier le paracétamol pour soulager les maux de gorge, d'origine virale notamment, et éviter tous les anti-inflammatoires. (30)

Des gestes simples sont à réaliser pour calmer le mal de gorge. Utiliser des pastilles pour faire saliver, cela calme l'inflammation. Boire et manger des aliments froids pour calmer la sensation de « feu » et éviter la consommation de produits irritants. Il faut aussi éviter tout ce qui peut assécher la gorge comme les températures extrêmes, la climatisation, la déshydratation, les antiseptiques de manière trop prolongée. Il faut aussi reposer sa voix.

Il existe des alternatives médicamenteuses disponibles sans ordonnance sans pour autant qu'ils soient promus dans les recommandations : (31)

- Des traitements locaux composés d'antiseptiques à utiliser en bains de bouche (chlorhexidine, hécétidine...) et/ou d'anesthésiques locaux (lidocaïne, tétracaïne)
- Des pastilles et comprimés à sucer, collutoires, bain de bouche
- Des collutoires, pastilles et comprimés à base de plantes
- Des suppositoires à base de bismuth
- Des médicaments composés d'enzymes à visée anti-inflammatoire (amylase alpha).

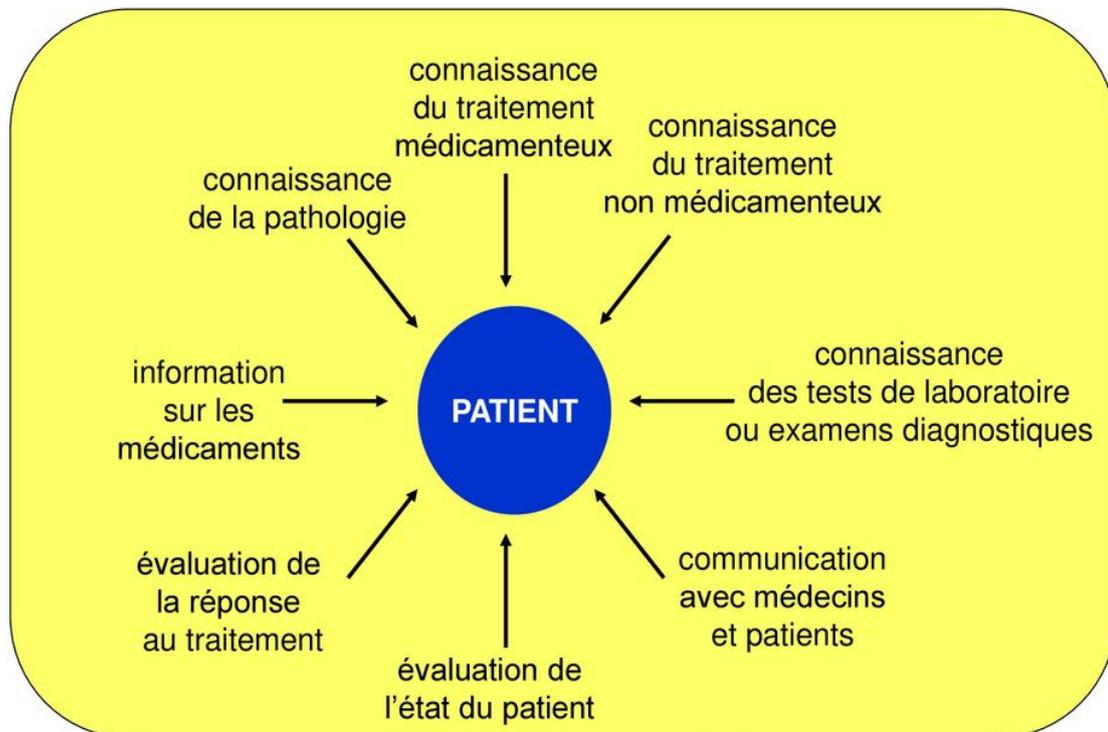
Ainsi, ces alternatives à base d'antiseptiques seront la cible d'investigation dans ce travail de Thèse d'Exercice.

Le conseil et l'anamnèse se doivent d'être rigoureux pour savoir quel est le produit le plus adéquat à la situation pour ces traitements de premiers recours. En effet, les pastilles antiseptiques sont indiquées par les laboratoires-fabricants pour des maux de gorge aigus et de faible intensité. Pour éviter les fausses routes, les pastilles antiseptiques sont autorisées pour les plus de 6 ans tandis que celles associées à un anesthésiant seulement pour les plus de 12 ans.

Il faut s'adapter aux plaintes des patients et ne pas hésiter à poser les questions pertinentes. Un patient qui se plaint d'un mal de gorge peut finalement englober plusieurs problématiques distinctes : douleurs à la déglutition, douleurs constantes, sensations de constrictions, gorge sèche, gorge irritée...

Il peut vouloir que le produit agît rapidement ou qu'il agît de manière prolongée. Il peut avoir des préférences (chimiques ou naturelles), de praticité (facilement transportable) et à un terrain qui lui est propre. Le patient est le point centre du conseil. Et ainsi, il sera pris en compte tout ce qui se trouve disponible dans le marché.

La pharmacothérapie, une approche centrée sur le patient



(Hepler & Strand, 1990)

Figure 7 : Schéma qui représente la place du patient pour le conseil. (32)

En cas d'angine bactérienne, une prise d'antibiotique sera nécessaire.

Tableau 5 : Recommandation traitement antibiotique en cas d'angine aiguë avec un score de Mac Isaac ≥ 2 et un TDR positif pour un adulte. (33)

Traitement de 1er choix	Posologie
Amoxicilline	2 grammes par jour en 2 prises par jour, pendant 6 jours.

Tableau 6 : Recommandation traitement antibiotique en cas d'angine aiguë avec un score de Mac Isaac ≥ 2 et un TDR positif pour un adulte et ayant une allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines. (33)

Traitements alternatifs	Posologie
Céfuroxime axétil	500 mg par jour en 2 prises par jour, pendant 4 jours
Cefpodoxime proxétil	200 mg par jour en 2 prises par jour, pendant 5 jours

Tableau 7 : Recommandation traitement antibiotique en cas d'angine aiguë avec un score de Mac Isaac ≥ 2 et un TDR positif pour un adulte et en cas de contre-indication aux bêtalactamines. (33)

Traitements alternatifs	Posologie
Azithromycine	500 mg par jour en 1 prise par jour, pendant 3 jours
Clarithromycine	500 mg par jour en 2 prises par jour, pendant 5 jours
Josamycine	2 g par jour en 2 prises par jour, pendant 5 jours

2. Les antiseptiques

2.1 Définition

Un antiseptique est un produit, une substance, qui permet momentanément d'éliminer ou de tuer des micro-organismes (bactéries, virus, champignons) et/ou d'inactiver certains virus sur des tissus vivants (peau saine, muqueuses, plaies).(34) À la différence des antiseptiques, les antibiotiques sont des produits naturels ou synthétiques capables de tuer ou de stopper la prolifération des bactéries. Ils sont sans effet sur les virus. Ils ont donc une activité bactéricide ou bactériostatique. (35)

Les antibiotiques agissent à dose faible, à l'échelle moléculaire, en agissant sur une ou plusieurs étapes métaboliques de la bactérie. Ceci confère à l'antibiotique une action spécifique sur la cellule bactérienne et souvent même sur une catégorie particulière de bactéries, respectant ainsi l'organisme infecté. Cette action à dose faible permet une utilisation par voie orale et parentérale.

À l'opposé, les antiseptiques agissent de façon globale, par des processus physiques ou physico-chimiques sur les micro-organismes. Cette action est peu spécifique et touche toutes les cellules vivantes qui se trouvent au contact de l'antiseptique. (36)

Dans le langage courant, le terme désinfectant comprend à la fois les désinfectants au sens strict et les antiseptiques. Les deux termes désignent des produits qui ont en commun la capacité d'inhiber ou de tuer les micro-organismes indésirables. Une confusion entre les deux familles se produit souvent, probablement du fait de l'utilisation de certains produits dans les deux cas, mais à des concentrations différentes. Les désinfectants au sens strict sont destinés aux milieux inertes (instruments, surfaces) alors que les antiseptiques sont utilisés pour les tissus vivants (peau, muqueuse) et à plus faible concentration. (37)

Les antiseptiques peuvent donc être utilisés par voie externe sur la peau, sur les muqueuses et peuvent être ingérés. Ils sont assimilés à ce titre à un médicament et doivent ainsi suivre leurs réglementations.

2.2 Mode d'action

Il existe différentes familles d'antiseptiques et de désinfectants en fonction de leur mode d'action. Les antiseptiques et désinfectants sont capables d'inhiber la croissance des micro-organismes, d'avoir une activité létale et d'avoir un pouvoir de rémanence, c'est-à-dire avoir un effet antimicrobien de l'antiseptique qui persiste.

2.2.1 Activité des antiseptiques contre les bactéries

Il y a cinq mécanismes d'action des antiseptiques contre les bactéries :

- **Par inactivation d'enzymes** : elle entraîne une perturbation du fonctionnement des bactéries. Les éléments intracytoplasmiques se retrouvent alors rejetés à l'extérieur entraînant ainsi la mort de la bactérie.
- **Par altération de la perméabilité normale de la membrane bactérienne** : les antiseptiques rendent les parois bactériennes plus perméables et provoquent la mort par ce même mécanisme. Il y a souvent une interaction avec les groupes protéiques NH₂
- **Par dénaturation de protéines** : par lyse, oxydation.
- **Par chélation** : en faisant des liaisons fortes, les antiseptiques entraînent une apoptose.
- **Par intercalation dans l'ADN** : ce qui perturbe le génome et empêche donc la survie de la bactérie

2.2.2 Activité des antiseptiques contre les virus

Les antiseptiques virucides agissent par contact direct et désactivent le pouvoir infectieux des virions sans retour possible. La brutalité et la rapidité d'action de l'effet virucide a fait longtemps penser que cela était dû à une action globale de dénaturation d'enveloppe, de capsid et du génome des virus. Malgré le fait que les mécanismes d'action soient encore mal connus, des études ont montré finalement qu'il y avait des cibles particulières. Les lipides de l'enveloppe peuvent être solubilisés fragilisant ainsi le virus, les protéines externes qui permettent l'adhésion cellulaire subissent des changements conformationnels irréversibles. (38)

2.2.3 Activité des antiseptiques contre les champignons

Certains antiseptiques ont aussi une action antifongique. C'est le cas de la chlorhexidine par exemple sur les levures de l'espèce *Candida albicans*. Les conséquences du traitement antiseptique ont été observées sur des marqueurs de la pathogénicité du champignon : la filamentation, la capacité d'adhésion aux parois et la sécrétion de protéinase acide, enzyme de la famille des protéases, qui va briser les liaisons peptidiques des protéines. (39)

2.3 Facteurs qui influencent l'activité des antiseptiques

Différents facteurs peuvent influencer l'activité des antiseptiques :

- **La concentration** : plus l'antiseptique est concentré, plus il y aura une activité antimicrobienne puissante et rapide.
- **Le temps de contact** : l'activité d'un antiseptique augmente avec le temps de contact.
- **La température** : l'activité d'un antiseptique peut augmenter avec l'augmentation de la température, mais il faut faire attention, car une forte chaleur peut aussi les dégrader.
- **Le pH** : selon les familles d'antiseptiques, il y a une baisse ou une augmentation d'activité.
- **La liposolubilité** : qui confère une bonne pénétration ou pas de l'antiseptique et donc une activité plus ou moins forte.
- **La présence de matières organiques** : tel que le sang, les sérosités et le pus qui diminuent l'activité de tous les antiseptiques
- **Les mélanges d'antiseptiques** : qui peuvent aboutir à des effets antagonistes (diminution d'activité) ou toxiques. (activité trop forte) (40)

Il est important de prendre en considération ces différents facteurs pour avoir une prise en charge optimale tout en limitant un possible mésusage.

2.4 Les formes galéniques des antiseptiques disponibles pour le mal de gorge

2.4.1 Pastille

Les pastilles antiseptiques sont des formulations solides qui se dissolvent dans la bouche lentement. Elles contiennent donc les antiseptiques, produits actifs qui luttent contre les agents microbiens. Les pastilles antiseptiques ont l'avantage d'agir directement sur le site de l'infection : la bouche ou la gorge. Les pastilles ont aussi l'avantage d'être facilement transportables et utilisables en tout lieu. C'est une solution pratique pour soulager les symptômes du mal de gorge. Elles sont disponibles sur le marché avec différents arômes ce qui peut rendre le processus de traitement plus acceptable pour les enfants et les adultes. Attention, les pastilles ne peuvent cependant être données qu'à partir de 6 ans pour écarter le risque de fausse route. L'avantage de l'utilisation des pastilles réside aussi dans une stimulation de la salivation qui diminue l'enrouement et l'inflammation.

2.4.2 Spray (collutoire)

Les sprays antiseptiques sont des solutions liquides qui contiennent des agents antiseptiques destinés à être vaporisés directement sur la peau ou dans la gorge. L'avantage du spray est une distribution uniforme des produits avec une action plus rapide. Certains peuvent être administrés avant 6 ans. Il faudra penser à agiter les flacons de collutoire avant pulvérisation pour propulser la dose adéquate contenant les actifs aux bonnes proportions. Comparée aux pastilles, l'action des sprays est plus brève.

2.4.3 Bain de bouche

Certains antiseptiques sont employés en bain de bouche. Cependant l'usage premier reste celui de la parodontie. Un usage détourné des bains de bouche antiseptiques se fait pour calmer les maux de gorge. L'usage se fait en gargarisme pour les plus de 6 ans. L'intérêt réside dans une distribution uniforme des antiseptiques. Le flacon de bain de bouche peut être cependant contraignant à transporter contrairement à un spray ou aux pastilles.



Figure 8 : Quelques références disponibles sur le marché français (41) (42) (43)

2.5 Les différents antiseptiques commercialisés en France pour traiter les maux de gorge et leurs bénéfiques rapportés

Il est important de noter qu'il sera difficile d'évaluer le Service médical rendu (SMR) des médicaments à prescription facultative non-remboursable. En effet, le SMR et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) sont des notions permettant à la Haute autorité de santé (HAS) de proposer l'inscription d'un médicament sur la liste des spécialités remboursables. Seuls les médicaments pour lesquels le laboratoire, qui les commercialise, souhaite obtenir leur inscription sur cette liste, feront l'objet d'une évaluation du SMR et de l'ASMR (44)

Régulièrement, la commission de transparence se réunit pour réévaluer et réexaminer des spécialités suite à la demande du Ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale. Par ce biais, on peut apprécier l'efficacité de certains actifs que l'on retrouve également en vente libre.

2.5.1 Chlorhexidine digluconate et Chlorhexidine acétate

La chlorhexidine est l'antiseptique le plus connu. Il appartient à la famille des biguanides. Il est actif sur les bactéries à Gram (+) et sur la plupart des bactéries à Gram (-). La chlorhexidine exerce son action par le biais d'interactions de ses deux groupements biguanides avec les phospholipides des membranes cellulaires des bactéries. Il se produit alors une modification de la perméabilité des parois des bactéries. La chlorhexidine est essentiellement utilisée sous forme de sels de digluconate, de diacétate et de dihydrochlorure. Le digluconate est le sel le plus utilisé, car il est le plus soluble. La molécule de chlorhexidine est très rémanente. Les liquides biologiques (sérum, sang, exsudats) n'altèrent pas ses propriétés. (45)

La chlorhexidine est un antifongique efficace contre *Candida Albicans*. (45) *In-vitro* et à forte concentration, la chlorhexidine a montré aussi un effet antiviral contre certains virus notamment le virus de la grippe (46). Présente à faible concentration dans les médicaments "mal de gorge", sous forme de spray et de pastilles, son efficacité contre les maux de gorge d'origine virale est donc discutable.

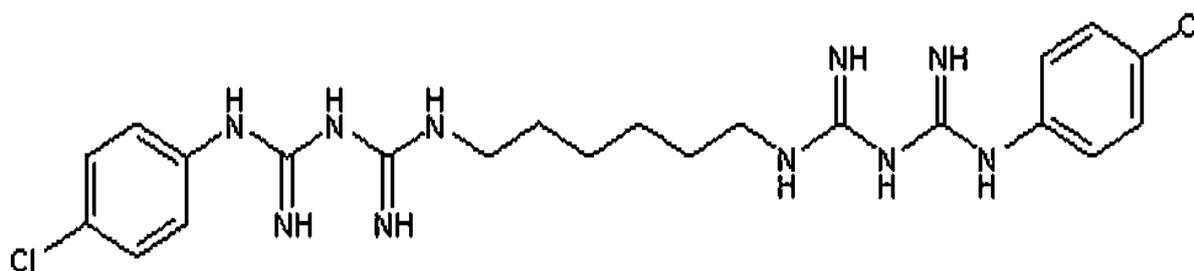


Figure 9 : Molécule de chlorhexidine (47)

Une étude publiée dans les annales européennes d'oto-rhino-laryngologie, maladies de la tête et du cou, a testé l'efficacité de la molécule de chlorhexidine retrouvée, entre autres, dans les pastilles de la marque Drill ®. L'étude est financée par les Laboratoires Pierre Fabre et les tests menés par Fonderephar, un laboratoire approuvé par Cofrac. (48)

L'objectif de cette étude était de démontrer l'efficacité antimicrobienne *in-vitro* à court et à long terme des pastilles Drill ® contenant du digluconate de chlorhexidine (3 mg/pastille) et du chlorhydrate de tétracaïne par rapport aux principaux agents pathogènes responsables des infections des voies respiratoires supérieures. (48)

Tableau 8 : Pourcentages de diminution des bactéries observées en fonction de la dilution du produit test et du temps de contact (48)

	5 minutes	3 heures
<i>S. aureus</i>	90 % > 90 % 50 % < 90 % –	– 50 % > 99,999 % 10 % < 90 %
<i>S. pneumoniae</i>	90 % > 99,99 % 50 % > 99,99 % –	– 50 % > 99,99 % 10 % > 99,99 %
<i>S. pyogène</i>	90 % > 99,99 % 50 % > 99,99 % –	– 50 % > 99,999 % 10 % < 90 %
<i>F. nucleatum</i>	90 % > 99,999 % 50 % > 99,99 % –	– 50 % > 99,999 % 10 % > 99,99 %
<i>H. influenzae</i>	90 % > 99,999 % 50 % > 99,999 % –	– 50 % > 99,999 % 10 % > 99,9 %
<i>B. catarrhalis</i>	90 % > 99,99 % 50 % > 99 % –	– 50 % > 99,999 % 10 % > 99,999 %
<i>Virus H1N1</i>	80 % > 99 % 50 % > 99 % –	– 50 % > 99,99 % 10 % > 99 %

Les résultats obtenus dans la salive artificielle ont montré des réductions en pourcentage supérieures à 90 % après seulement 5 min de contact avec la concentration la plus élevée et supérieures à 99 % pour cinq des six micro-organismes testés avec la solution à 50 %. Le micro-organisme limitant était *S. aureus*.

Lorsque la solution de stock a été diluée à 50 % (simulation de la dissolution dans la bouche) et après 3 h de contact, une activité bactéricide intense (> 4 log de réduction) a été observée pour les 6 micro-organismes testés et l'activité bactéricide était encore détectable pour quatre micro-organismes avec la solution à 10 %. Pour les virus, les résultats obtenus sur la souche de grippe H1N1 indiquent des réductions supérieures à 99 % (> 2 log) en présence de solutions à 80 % et 50 % pour un temps de contact de 5 min. Une réduction supérieure à 99,99 % (> 4 log) a été observée à la concentration de 50 % avec un temps de contact de 3 heures.

L'activité antivirale (réduction supérieure à 99 %) a été maintenue avec la solution à 10 % en augmentant le temps de contact à trois heures. Des essais complémentaires *in vivo*, en particulier le suivi du traitement, doivent être menés pour confirmer l'efficacité et l'absence de déstabilisation de la flore endogène dans de bonnes conditions d'utilisation (48)

De manière générale, la concentration de la chlorhexidine utilisée pour le traitement du mal de gorge peut varier généralement entre 0,05 % et 0,2 %.

2.5.2 Chlorure de benzalkonium

Le Chlorure de benzalkonium est un antiseptique de la famille des ammoniums quaternaires. Il est à la fois bactériostatique et bactéricide. Il agit aussi bien sur les bactéries à Gram (+) que sur les bactéries à Gram (-). (49) Il est considéré comme étant un agent antimicrobien à large spectre : action contre les bactéries, champignons et virus. (50) Le principal mode d'action contre les micro-organismes semble être là aussi par altération de la perméabilité membranaire des bactéries. Le chlorure de benzalkonium est considéré comme non-irritant, non-sensibilisant, quand il est utilisé sur la peau et les muqueuses aux dilutions normalement pourvues, mais il est finalement fort irritant, car il suffit de 0,5 % de concentration pour entraîner des réactions de sensibilité.

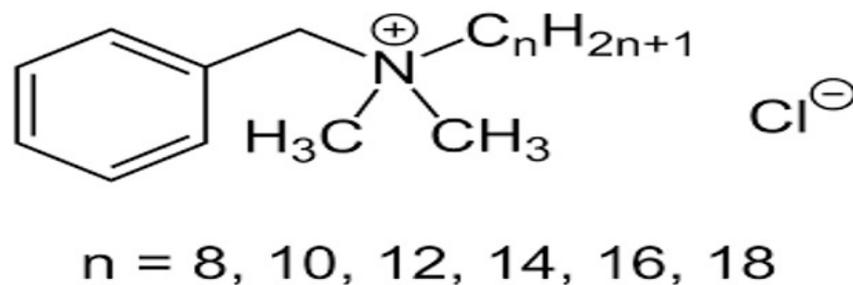


Figure 10 : Molécule de chlorure de benzalkonium. (52)

En effet, 0,1 % est la concentration maximale qu'il faut respecter pour éviter les irritations sur une muqueuse ou sur une peau sensibilisée. (51) Sur le marché français, il est proposé sous forme de collutoire pour prendre en charge les maux de gorge.

Le chlorure de benzalkonium élimine *S. aureus* et les streptocoques bêta-hémolytiques en 1 minute, ainsi que *P. aeruginosa* en 5 minutes. (49) En usage buccal, il est utilisé entre 0,1 et 0,2 % de concentration.

2.5.3 Héxétidine

Cette molécule est active contre les bactéries à Gram (+) et à Gram (-) et à une action favorable contre l'ensemble des germes responsables d'infections buccopharyngées. On dit que c'est donc une molécule active à large spectre. En effet, elle a aussi une action fongicide, notamment contre *Candida albicans* et une action virucide. (53) L'héxétidine agit en entrant en compétition avec la vitamine B1 (thiamine), une substance essentielle à la croissance microbienne. Elle détruit donc les parois cellulaires bactériennes et inhibe les réactions métaboliques oxydatives.(54)

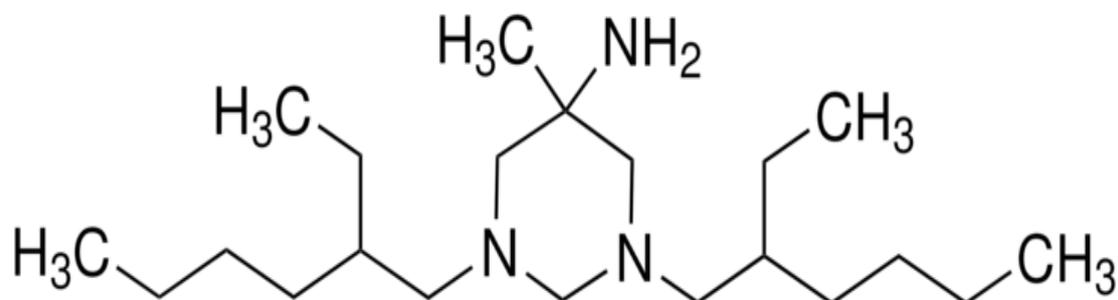


Figure 11 : Molécule d'héxétidine (55)

Une étude russe publiée sur le site de la gazette médicale suisse prouve l'efficacité de l'héxétidine sur différents virus des voies respiratoires : le virus de la grippe pandémique A/H1N1, le virus de la grippe hautement virulente A/H5N1, le virus respiratoire syncytial et le virus de l'herpès simplex de type 1, ainsi que le virus *d'Epstein-Barr*, responsable de la mononucléose infectieuse. (56)

Dans cette étude, l'analyse de l'activité antivirale (virucide) *in-vitro* de l'héxétidine seule et en tant que composant d'une formulation topique commerciale a démontré ses propriétés cytotoxiques dans diverses cultures cellulaires.

Des concentrations non-toxiques de l'héxétidine ont permis d'atténuer les propriétés infectieuses du virus hautement virulent de la grippe A/H5N1, du virus de la grippe pandémique A/H1N1pdm, du virus respiratoire syncytial et du virus de l'herpès de type 1 d'un facteur 100 ou plus après une exposition de courte durée (30 secondes). (56)

Dans des études utilisant de l'héxétidine radiomarquée, une rémanence dans les tissus buccaux de 8 à 10 heures a été détectée après un seul bain de bouche et, dans certains cas, elle a été détectée dans les tissus buccaux plus de 65 heures après la guérison. (54) Elle est utilisée à 0,1 % de concentration pour les infections locales et l'hygiène bucco-dentaire. Elle est proposée sous forme de collutoire et de pastilles à sucer.

2.5.4 Le Chlorure de Cétylpyridinium

Le cétylpyridinium chlorure (CPC) est un antiseptique appartenant à la famille des ammoniums quaternaires. Le CPC est un agent antimicrobien puissant contre les bactéries à Gram (+) et à Gram (-), les virus enveloppés, les champignons. C'est donc un antiseptique d'activité à large spectre. Sa concentration efficace contre les microbes est à 0,05 % à 0,1 % . Il a une rémanence de 3 à 5 h en bouche. (57)(58)

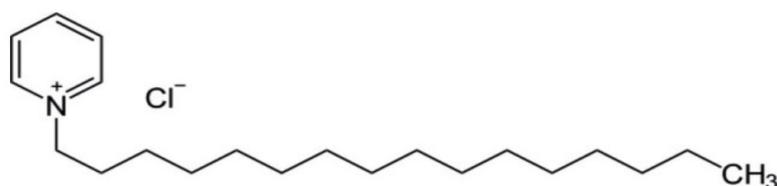


Figure 12 : Molécule de cétylpyridinium (59)

Une étude slovène s'est intéressée à l'activité du Cétylpyridinium (CPC) seul et associé à la molécule hydrochloride de Benzydamine (BH), un anti-inflammatoire non-stéroïdien, sur le SARS COV-2, un virus pour lequel le mal de gorge est l'un des premiers symptômes. Les résultats présentés dans cette étude sont basés sur un environnement de laboratoire contrôlé, défini et adapté pour imiter les conditions physiologiques de la cavité buccale. (60)

Tous les produits d'essai actifs, c'est-à-dire le CPC, le BH/CPC en tant que substance active libre et le BH/CPC en tant que pastille, présentent une activité importante contre les virus dans des conditions *in-vitro*.

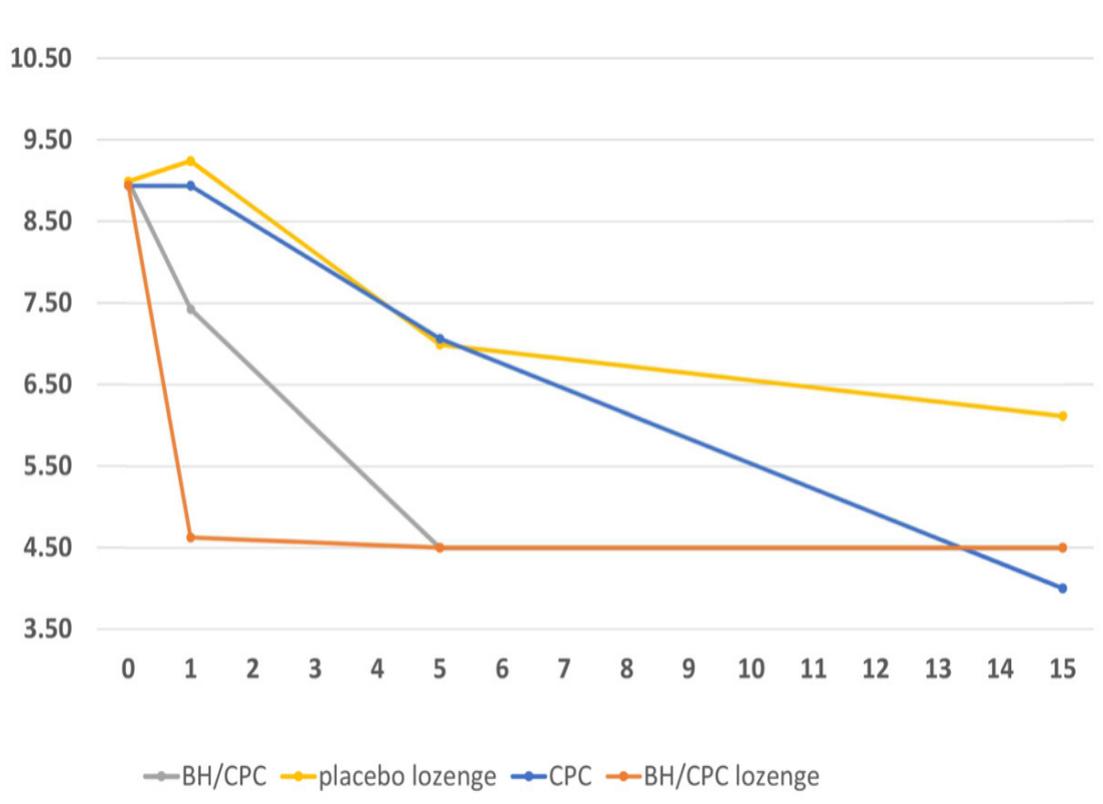


Figure 13 : Graphique représentant la diminution de concentration de SARS COV-2 en fonction des actifs de la suspension du produit d'essai (60)

L'étude a, en outre, confirmé une différence significative entre la pastille active BH/CPC et la pastille placebo, ainsi qu'un effet plus important de la combinaison de BH/CPC, soit en tant que pastille, soit en tant que substance active libre, par rapport au CPC seul. (60)

2.5.5 Héxamidine

Cet antiseptique appartient à la famille des diamidines. Le mécanisme exact de son action est similaire aux ammoniums quaternaires. Il agit en se liant aux membranes lipidiques des bactéries chargées négativement. Ce mécanisme d'action est traduit par le terme « action cationique ». (61)

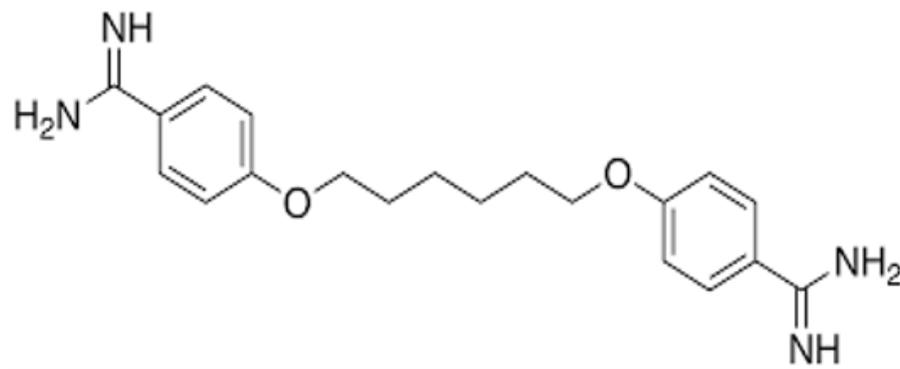


Figure 14 : Molécule d'hexamidine (62)

La molécule Hexamidine est active contre les bactéries *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* et *S. aureus* entre autres. Une étude plus récente montre que l'Hexamidine est efficace contre une série de bactéries à Gram (+), faiblement actif sur les champignons et n'est pas virucide. (63) Elle est utilisée à des concentrations de 0,03 % à 0,1 %. Cette molécule est commercialisée sous forme de collutoire pour une action dans la sphère buccale. Elle a un délai d'action de 5 minutes *in-vitro*. (64)

Cependant il n'y pas de données prouvant une sensibilité de *Streptococcus pyogenes* à l'hexamidine.

2.5.6 Biclortymol

Le biclortymol est un antiseptique de la classe des biphénols. Il a une activité contre les bactéries à Gram (+). (65) Les germes les plus sensibles seraient le *Streptococcus pneumoniae* et le *Haemophilus influenzae*. Le biclortymol a prouvé une activité antifongique notamment contre *Candida albicans*. Étant un dérivé du thymol, le biclortymol pourrait également posséder des propriétés virucides, mais cela devra faire l'objet d'études futures pour être confirmé. (66)

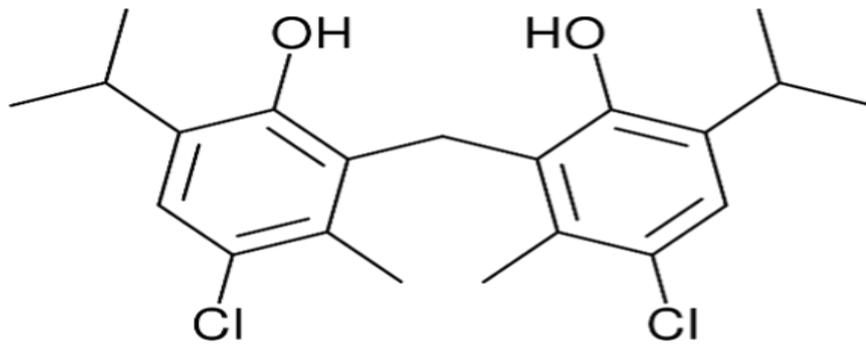


Figure 15 : Molécule de biclotymol (67)

Des études cliniques pour le biclotymol avaient été menées par le laboratoire fabricant. C'est notamment le cas de l'étude Chevalier parue dans la gazette médicale en 1987. Plus récemment présentée dans le rapport de la commission de transparence, dans le cadre d'une réévaluation de la spécialité Hexaspray[®] qui contient en principe actif le biclotymol. (68) Il s'agit d'une étude de comparaison contrôlée entre le biclotymol, une molécule antiseptique active, *versus* un placebo chez 39 patients souffrant de pharyngite ou angine, donc avec une douleur à la gorge.

Il a été noté le nombre de patients se plaignant d'une douleur avant et après traitement selon l'intensité :

- Très importante
- Forte
- Moyenne
- Faible
- Nulle

Parmi les 39 patients, une vingtaine a été traitée seulement par la spécialité Hexaspray[®] et les 19 patients restants seulement par le placebo à raison de deux pulvérisations trois fois par jour pendant 4 à 8 jours.

Tableau 9 : Extrait des résultats de l'étude publiée par la Commission de transparence. (68)

Douleur après traitement (avant)	Hexaspray	Placebo
Très importante	0 (11) patient	8 (10) patients
Forte	1 (7)	5 (4)
Moyenne	4 (2)	4 (5)
Faible	2 (0)	1 (0)
Nulle	13 (0)	0 (0)

Tableau 10 : Extrait des résultats de l'étude publiée par la commission de transparence. (68)

Dysphagie après traitement (avant)	Hexaspray	Placebo
Très importante	0 (9) patient	10 (11) patients
Forte	0 (6)	3 (3)
Moyenne	3 (5)	3 (4)
Faible	2 (0)	1 (0)
Nulle	15 (0)	2 (1)

Les résultats semblent donc probants. Sur les 11 patients qui ressentait une douleur très importante avant le traitement par Hexaspray®, il n'en reste plus aucun après-traitement. Pour les douleurs fortes, on peut noter une réussite d'environ 85 %. En général, on note une franche réussite du biclotymol sur la douleur comparée au placebo.

Le biclotymol est une molécule caractérisée par une efficacité antibactérienne marquée, également associée à une action anti-inflammatoire et analgésique. Ces actions ont un effet rapide et durable.

Il faut cependant relever qu'il n'est pas précisé si dans cette étude les patients ont été randomisés. Les critères d'inclusion sont mal définis et l'origine virale ou bactérienne de l'angine n'est pas précisée. En conséquence, cette étude ne permet pas d'apprécier l'efficacité ni la quantité d'effet de cette spécialité. Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi du fait de la faiblesse des études réalisées.

L'absorption du biclotymol au niveau de la muqueuse buccale est lente. Une étude scientifique réalisée par M. GERMAN et FATTAL évalue le pouvoir bactéricide du biclotymol. Parfois fortement bactéricide vis-à-vis des Cocci Gram (+) en 10 min à des concentrations de 10 à 20 µg/ml, le Biclotymol nécessiterait le plus souvent des applications répétées pour réaliser un

contact prolongé de 24 h.(69) Le biclotymol est généralement disponible sous forme de pastilles à sucer et de spray pour la gorge

2.5.7 Amylmétacrésol (AMC) et Alcool 2,4-dichlorobenzyle (DCBA)

Amylmétacrésol et l'alcool 2,4-dichlorobenzyle possèdent tous les deux des propriétés antiseptiques. Ils sont efficaces contre la majorité des bactéries à Gram (+) et à Gram (-) ainsi que sur les champignons et les levures. Ils ont donc un large spectre d'activité. L'association de l'alcool 2,4-dichlorobenzyle et de l'amylmétacrésol permet un renforcement synergique de l'effet antiseptique des deux principes actifs. De même, l'association de l'alcool 2,4-dichlorobenzyle et d'amylmétacrésol a montré certaines propriétés antivirales. (70)

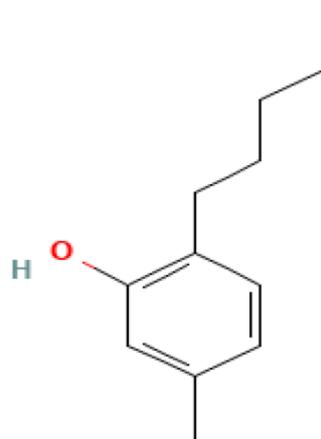


Figure 16 : Molécule de Amylmétacrésol. (71)

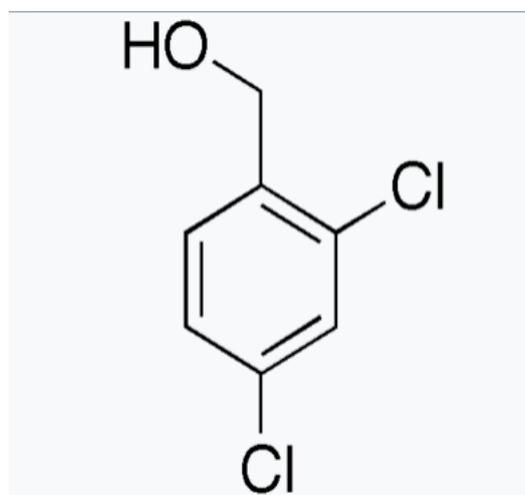


Figure 17 : Molécule de l'alcool 2,4-dichlorobenzyle. (72)

Grâce à MINERVA, une revue d'Evidence-Based Practice dont le but est la promotion et la diffusion d'une information scientifique indépendante, nous disposons d'une synthèse d'études investiguant l'efficacité de l'amylmétacresol et de l'alcool 2,4-dichlorobenzyl.

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse d'études randomisées, contrôlées, correctement menées, permet de conclure que les pastilles à sucer qui associent amylmétacrésol et alcool 2,4-dichlorobenzyl apportent, 2 heures après utilisation, un soulagement de la douleur plus important que les pastilles de placebo, et ce, de manière statistiquement significative chez les patients souffrant d'un mal de gorge aigu à la suite d'une infection des voies respiratoires supérieures. La pertinence clinique de cet effet en cas de mal de gorge reste incertaine, par comparaison avec d'autres médicaments antalgiques locaux et oraux. (73)

L'amylmétacrésol (AMC) et l'alcool 2,4-dichlorobenzyl (DCBA) sont présents dans certaines pastilles antiseptiques et ont établi des avantages en fournissant un soulagement symptomatique et une action antivirale *in-vitro*. En effet, une étude a été menée pour investiguer leurs activités bactéricides *in-vitro*. (74)

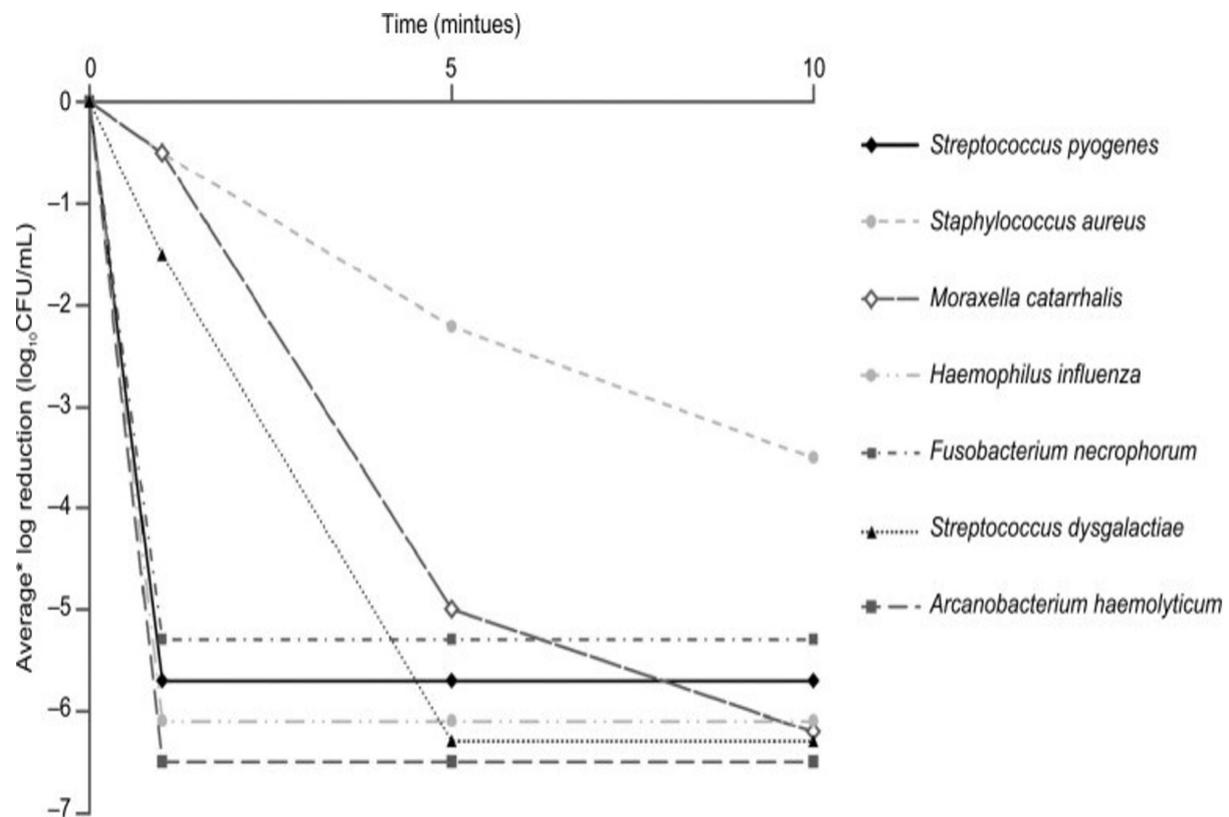


Figure 18 : Activité bactéricide in vitro d'une pastille AMC/DCBA (74)

Les résultats ont démontré que la pastille AMC/DCBA présente une large activité bactéricide contre une gamme de bactéries impliquées dans la pharyngite et que l'activité rapide observée est compatible avec le temps nécessaire à la dissolution d'une pastille dans la bouche.

Ces observations sont limitées par le fait que cette étude a été effectuée *in vitro* et ne reflète donc pas pleinement l'environnement de la gorge. En effet, la gorge peut contenir plusieurs microorganismes alors que cette étude a testé l'activité bactéricide contre des microorganismes isolés. Le rôle du système immunitaire du patient et l'action de la déglutition sur l'activité antimicrobienne de la pastille ou des ingrédients actifs ne peuvent pas non plus être déterminés à l'aide de la méthodologie *in-vitro*. (74)

Il paraît important d'aborder les données des études réalisées *in-vitro* avec prudence. En effet, l'activité *in-vitro* des antiseptiques n'est pas applicable automatiquement *in-vivo* car il y a une interférence créée par le sérum, le pus, les protéines tissulaires, la salive et le pH, entre autres. (75)

Ces molécules sont disponibles en association sous forme de pastilles à sucer et collutoire.

2.6 Spectre d'activité des antiseptiques

Les différents antiseptiques ont une activité appréciée sur les bactéries et les virus enveloppés comme les virus de la grippe, de l'herpès et du VIH. Cependant, il y a des limites d'action sur les virus nus et les champignons et cela varie d'un antiseptique à un autre.

Tableau 11 : Spectre d'activité des familles antiseptiques sur les différents agents microbiens (76)

Famille	Spectre d'activité							
	Gram +	Gram -	Mycobactéries	Levures	Moisissures	Virus nus	Virus enveloppés	Spores
Alcools : Ex : DBCA	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+	-
Aldéhydes	+	+	+	+	+	+	+	+
Ammoniums quaternaires Ex : CPC Benzalkonium	+	+/-	-	+	+	+/-	+	-
Biguanides Ex: Chlorhexidine	+	+	+/-	+	+/-	+/-	+	-
Diamidines Ex : Hexamidine	+	-	-	-	-	-	-	-
Dérivés phénoliques Ex : Biclotymol	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-

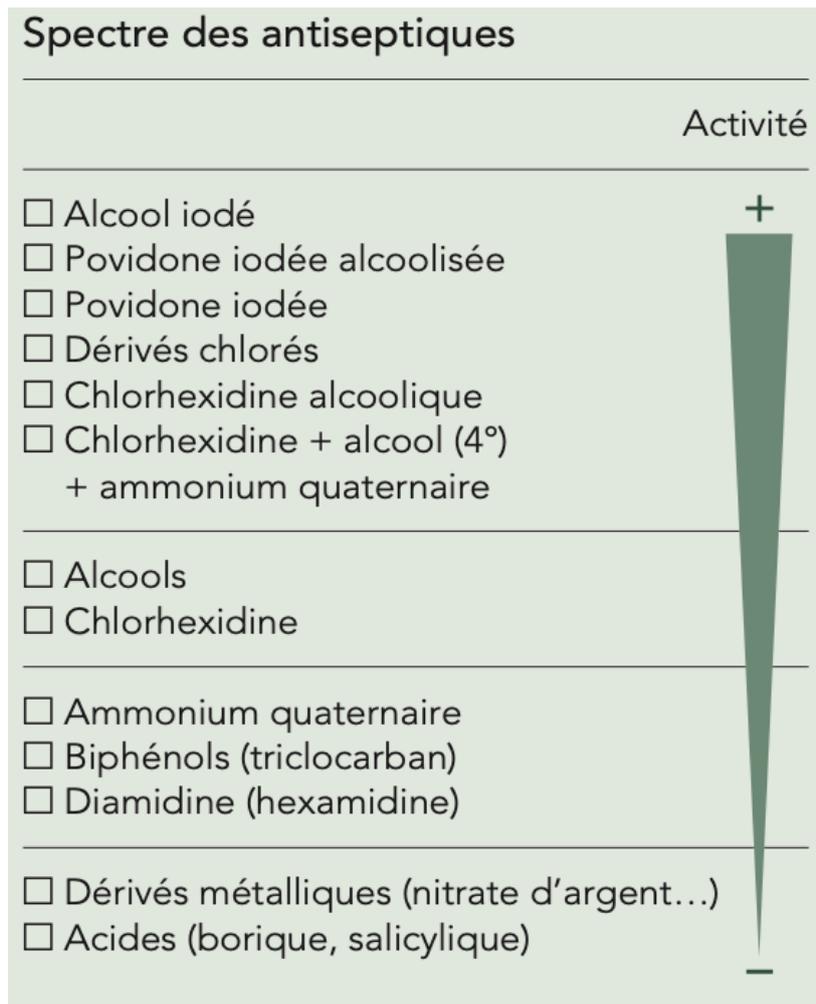


Figure 19 : Échelle semi-quantitative du spectre d'activité des antiseptiques. (77)

Une efficacité des antiseptiques agissant contre les bactéries est bien avérée *in-vitro*. Dans la plupart des cas, une diminution de concentration bactérienne est notée. Cependant, ces résultats sont à prendre avec du recul. En effet, il y a une différence d'activité pour un antiseptique en *in-vivo* et *in-vitro*, car de nombreux facteurs limitent son pouvoir bactéricide. Généralement, si la réduction du nombre de germes *in-vitro* est de l'ordre de 5 log 10 (99,999 %), *in-vivo*, elle n'est plus que de 1 à 2 log 10 sur flore native (90 à 99 %). (78)

Il faut cependant faire attention. La concentration de l'antiseptique est un facteur à prendre en compte. À faible dose, ils sont pour la plupart efficaces sur les bactéries, mais très faiblement efficace sur les virus. Or, les angines étant en majorité causé par des virus, la pertinence d'usage des pastilles et spray antiseptiques est un sujet de discussion et de débat.

Le fait qu'ils soient utilisés pour le mal de gorge et appréciés dans leur traitement provient sans doute de l'association en majorité des antiseptiques à un anesthésique local comme la lidocaïne, la tétracaïne et autres molécules dérivant de la même famille.

2.7 Risques

Les antiseptiques montrent donc une efficacité, pour la plupart, contre les bactéries les plus courantes et contre certains virus de manière dose dépendante et temps dépendant.

Cependant, l'usage des antiseptiques a aussi son lot de risques qu'il ne faut pas négliger.

2.7.1 Résistance aux antiseptiques chez les bactéries

On peut rencontrer trois types de résistance avec les bactéries. Les résistances naturelles, les résistances acquises par les bactéries et la formation de biofilm. (79)

2.7.1.1 Les résistances naturelles

Ce sont en fait des résistances dites innées. C'est une résistance qui est déjà propre à la bactérie en question. Il s'agit de bactéries qui sont insensibles au mode d'action de l'antibiotique ou de l'antiseptique. Souvent, la résistance de la bactérie est associée à la structure de sa paroi. En général, les bactéries à Gram (-) sont plus résistantes que les bactéries à Gram (+).

Ce type de résistance est une caractéristique constante de chaque espèce bactérienne : elle est stable dans le temps et donc prévisible.

Le bacille responsable de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) est un très bon exemple pour illustrer cela. En effet, il est très résistant et reste virulent pendant des mois sur des surfaces inertes. C'est la structure de sa paroi riche en lipides qui lui confère cette résistance. Les composés d'ammonium quaternaire ou la chlorhexidine sont inefficaces sur cette bactérie. (80)

2.7.1.2 Les résistances acquises

Les résistances acquises sont non prévisibles et s'acquièrent dans le temps. Cela se produit lorsqu'une espèce bactérienne naturellement sensible à un antiseptique devient résistante. Elles sont dues à des modifications génétiques et entraînent une perte d'efficacité de l'agent anti-infectieux.

Il existe deux grands mécanismes d'acquisition de la résistance par les bactéries :

a) **Par mutation d'un gène de la cellule bactérienne : donc c'est une résistance chromosomique acquise.**

Le premier mode de transfert : une transmission de la bactérie mère aux deux bactéries filles, c'est la transmission dite clonale. La mutation est ainsi limitée au clone d'une souche bactérienne. En effet, ces modifications se font au niveau de la membrane externe. Les bactéries à Gram négatif sont le plus souvent concernées entraînant une diminution de la fixation ou pénétration du produit antiseptique.

Par exemple la mutation des gènes qui codent pour les porines. Souvent, ce sont les bactéries opportunistes qui peuvent acquérir ces mutations comme *P. aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae*. En effet, des isolats de *K. pneumoniae* montrent une résistance stable à un biguanide, mais aussi une résistance croisée à un antibiotique (colistine). Ces modifications se font surtout au niveau de la membrane cytoplasmique permettant aux bactéries de diminuer la concentration intracytoplasmique de l'antiseptique et donc de diminuer son action.

b) **Par acquisition d'un plasmide : résistance acquise plasmidique**

Le deuxième mode de transfert : concerne des échanges génétiques qui s'effectuent par contiguïté, c'est-à-dire par contact entre bactéries de même espèce ou d'espèces différentes. On parle alors de transfert latéral de gène. (79) Un plasmide est une molécule d'ADN distincte de l'ADN chromosomique. Il est capable de réplication autonome et il est non essentiel à la vie de la cellule bactérienne. Les plasmides sont bicaténaires, c'est-à-dire constitués de deux brins complémentaires et sont généralement circulaires. On les trouve presque exclusivement dans les bactéries.

Des gènes identifiés sur des plasmides sont reconnus comme jouant un rôle dans la résistance aux antiseptiques. Le gène *qac* code pour la résistance aux ammoniums quaternaires et à la chlorhexidine. Le gène *psk* code pour la résistance à la chlorhexidine. Par exemple, *Staphylococcus aureus* peut posséder le gène *qac* et le rend résistant aux antiseptiques de la famille ammoniums quaternaires. (81) Ces modifications sont des stratégies d'adaptation à l'environnement et sont le plus souvent induites par des expositions répétées à de faibles concentrations (sub-létales) d'antiseptiques. (82)

2.7.1.3 Formation de biofilm

Il existe un troisième mécanisme de résistance des bactéries, la formation de biofilm qui est la conséquence de la capacité des bactéries à s'organiser entre elles pour se protéger. Elles sécrètent une matrice adhésive et protectrice qui les maintient collées entre elles : le biofilm. (82) L'architecture de chaque biofilm est dépendante des bactéries qui le forme et le compose ainsi que de l'environnement où il est créé. Le développement de ce biofilm est étroitement lié à la matrice qui le compose. Cette matrice inclut tous les éléments du biofilm autres que les micro-organismes. Elle est composée jusqu'à 97 % d'eau, de polymères polysaccharidiques sécrétés par les microorganismes, de produits de dégradations et de substances provenant du milieu extérieur. D'autres composants, tels que de l'ADN, de l'ARN et des lipides peuvent aussi être présents.

Les biofilms sont responsables d'infections chroniques et posent de nombreux problèmes dans le domaine de la santé. Les infections répétitives sont souvent liées à des biofilms et touchent majoritairement les personnes immunodéprimées et impliquent souvent des bactéries commensales comme le *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* et *P. aeruginosa*. (83) Les antibiotiques comme les antiseptiques sont, en effet, très peu efficaces contre les biofilms et les symptômes peuvent réapparaître même si le traitement est fait. (81)

Ces deux derniers phénomènes de résistance sont au centre de toutes les inquiétudes.



Figure 20 : Échelle de résistance des micro-organismes aux antiseptiques (77)

2.7.1.4 Prévention de l'antibiorésistance

Avec l'augmentation de la résistance aux agents antimicrobiens à l'échelle internationale, nous risquons de nous acheminer vers une ère post-antibiotique, dans laquelle des infections courantes pourraient redevenir mortelles. Cette inquiétante prédiction a éveillé les consciences au plus haut niveau, notamment aux Nations Unies et au G20. L'échappement thérapeutique et la nécessité de traitements plus efficaces ne concernent pas seulement les bactéries, mais tous les micro-organismes (virus, champignons et parasites) et leurs vecteurs. (84)

Le principe de résistance est aujourd'hui pris au sérieux en France. En effet, depuis 2022, la sécurité sociale fournit des efforts pour créer et diffuser des campagnes de sensibilisation envers le grand public pour diminuer la consommation d'antibiotiques. Certaines ont marqué les esprits, notamment la campagne « les antibiotiques, ce n'est pas automatique ».

Côtés professionnels de santé, l'objectif consiste à faire la promotion des outils existants (recommandation HAS, ordonnance de non-prescription, TROD angine, promotion d'Antibiocliv, etc.) afin de les aider à prescrire les antibiotiques de façon raisonnée. Pour l'usage des antiseptiques, des idées commencent à émerger. En effet, l'usage des antiseptiques n'est pas sans risques et les conséquences de leurs usages sont aussi un élément essentiel à prendre en compte pour des actions de santé publique. (85)

Pour éviter ce phénomène de résistance, deux éléments sont à prendre en compte : le spectre d'activité théorique de l'antiseptique et les conditions d'utilisation préconisées par le laboratoire à respecter. De plus, il faudra éviter l'usage non-pertinent et trop fréquent.

Les antiseptiques sont des acteurs majeurs de la lutte contre les infections, et leur efficacité mérite d'être préservée. C'est pourquoi il est important qu'ils soient utilisés avec pertinence, pendant le temps nécessaire préconisé. Une utilisation non maîtrisée des antiseptiques et trop régulière fait craindre une sélection de germes résistants.

2.7.2 Perturbation de la flore microbienne buccale

Deux mécanismes de relation existent pour les bactéries dites commensales :

- L'hôte fournit aux bactéries commensales les éléments nutritifs sans aucune contrepartie. C'est une relation favorable, surtout pour les bactéries, elle est dite à sens unique.
- Relation de symbiose. C'est une association durable entre deux êtres vivants et dont chacun tire bénéfice.(10)

Un environnement de relations constantes est communément appelé flore commensale.

La flore buccale, propre à chacun, soumise à différents perturbateurs, peut perdre son équilibre. L'utilisation des antiseptiques de manière abusive, à de trop fortes concentrations et pendant un temps allongé, est considérée comme un facteur perturbateur.

C'est une notion que l'on note pour à peu près tous les antiseptiques présents dans les spécialités en OTC (*over the counter*, médicaments en libre accès en officine) afin de traiter les maux de gorge. En effet, dans leur RCP (Résumé caractéristique produit) il est bien précisé que le traitement ne doit pas être prolongé plus de 5 jours ce qui pourrait entraîner un déséquilibre de la flore microbienne. À terme, un tel changement favorise un développement fongique ou bactérien opportuniste et néfaste. (86)(87)(88)(89)(90)

Ce risque est d'autant plus accentué pour les personnes âgées qui, à cause de différents facteurs (diminution de la salivation, appareil dentaire, utilisation de colle dentaire ...), ont une flore buccale soumise à de rudes conditions et donc déjà plus susceptible d'être perturbée et modifiée.

2.7.3 Effet cytotoxique des antiseptiques

Les antiseptiques ont l'avantage de réduire les agents microbiens. Cependant certaines études font le constat qu'ils pouvaient avoir des effets cytotoxiques sur les cellules épithéliales des muqueuses. C'est le cas notamment d'une étude serbe publiée sur le *Mediterranean Journal of Biosciences* en 2017. (91)

Ils ont comparé l'effet de trois sprays commercialisés : Hibidex ®, Ozosept ® et Octanisept ® sur une culture de cellules de type kératinocyte cultivées dans une solution saline (groupe témoin). Les cellules ont été prélevées par frottis buccaux. Hibidex® contient de la chlorhexidine. Ozosept ® contient de la camomille, de l'acide benzoïque, du thymol, du menthol, de l'éthanol, des huiles essentielles de menthe poivrée, d'anis et d'eucalyptus.

Octenisep ® contient de l'octénidine et phénoxy éthanol, antiseptique en usage buccal non commercialisé en France.

La viabilité cellulaire dans le groupe témoin était de 100 % et maintenue au même niveau pendant toute l'expérience. L'évaluation de la cytotoxicité de la solution antiseptique Hibidex DAP® montre que la viabilité des kératinocytes prélevés sur les muqueuses buccales, diminuait progressivement avec le temps. Après une première minute, le pourcentage de cellules viables a déjà diminué à 65 %, après trois minutes à 30 %, tandis qu'après cinq minutes, la viabilité était de 0 %.

Les tests de l'effet de la solution Octenisept ® ont montré que la viabilité des cellules diminuait également progressivement au fil du temps. Une différence significative est que la viabilité des kératinocytes dans ce cas a été maintenue au niveau initial de 100 % pendant dix minutes, alors qu'après quinze minutes de traitement par Octenisept ®, le pourcentage de cellules viables est tombé à 65 %, après vingt minutes à 30 % et après vingt-cinq minutes, il n'y avait aucune cellule viable. La cytotoxicité d'Ozosept ® a également été étudiée, mais il a été démontré que c'est celle qui a le moins d'impact sur la viabilité des kératinocytes buccaux. (91)

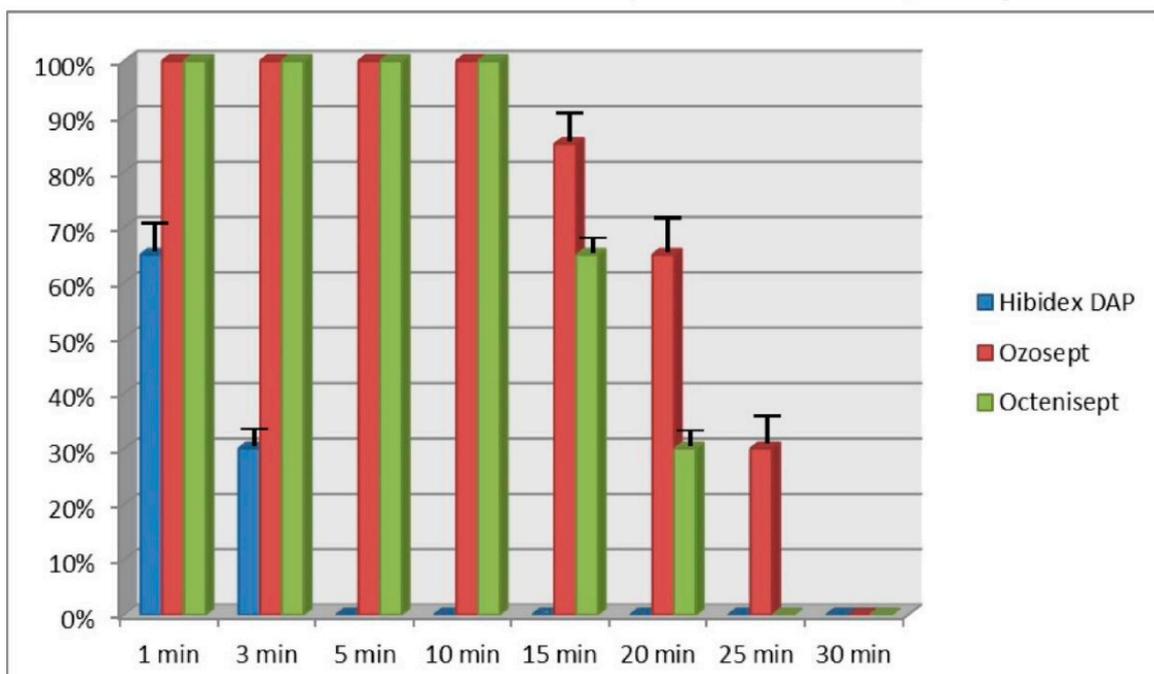


Figure 21 : Diminution de la viabilité des kératinocytes à partir de frottis de muqueuse buccale sous l'influence de solutions antiseptiques au fil du temps (exprimée en pourcentage de cellules viables, moyenne \pm ET). (91)

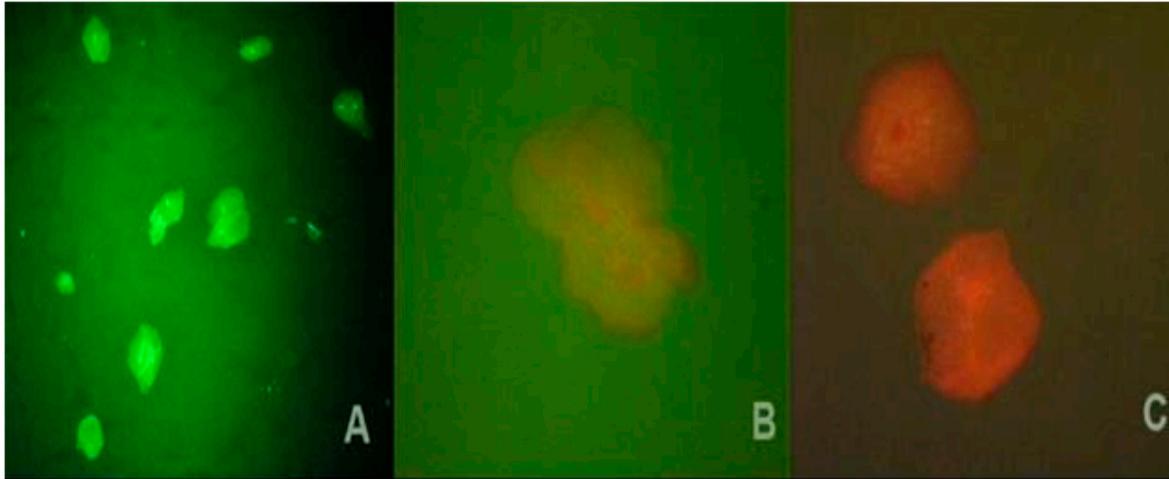


Figure 22 : Image comparatives Viabilité des kératinocytes. Contrôler les kératinocytes (A). "forme transitionnelle" (B). Kératinocytes non viables (C) coloration AO/EB, A (x100), B et C (x400). (91)

Par le biais de cette étude on peut noter que l'usage des antiseptiques n'est finalement pas un geste anodin car il pourrait entraîner une érosion des muqueuses.

2.7.4 Autres effets indésirables attendus

Parmi les autres effets indésirables attendus, il y a les réactions allergiques locales, mais aussi le choc anaphylactique. On pourrait penser que le choc anaphylactique est rare, mais il est important de le prendre en considération selon la manifestation du mal de gorge et avoir une meilleure balance bénéfice/risque.

En effet, la FDA (*Food Drug Administration*) émet un point de vigilance sur l'usage de la chlorhexidine. Le nombre de rapports de réactions allergiques graves aux spécialités contenant du gluconate de chlorhexidine produits a augmenté au cours de ces dernières années. (92,93) D'autres cas de réactions allergiques à l'hexamidine ont aussi été pris en charge et analysés. (94)

Les antiseptiques peuvent également entraîner des irritations ainsi qu'un assèchement. Cela concerne les parties cutanées, mais peut aussi concerner les muqueuses. En effet, la chlorhexidine est irritante pour les muqueuses, notamment si la concentration est supérieure à 0,02 %.

Ainsi, lorsqu'un patient se plaint d'un assèchement pour parler de son mal de gorge, une pastille antiseptique est ici non indiquée de ce fait car l'antiseptique assèche. (95)

Une coloration en marron des dents et muqueuses peut apparaître lors d'un usage trop soutenu en antiseptique, c'est le cas avec la molécule de chlorhexidine par exemple. L'usage trop fréquent des antiseptiques par voie orale peut également entraîner une altération du goût, une sensation de brûlures de la langue et des muqueuses. (96)

Il apparaît donc important d'évoquer les différents symptômes du plaignant pour conseiller et avoir une prise en charge optimale.

2.8 Méthode de détermination de l'activité d'un antiseptique

Pour pouvoir être proposés sur le marché, il est nécessaire de déterminer l'activité d'un nouvel antiseptique.

Les méthodes d'exploration doivent respecter les normes de L'AFNOR (association française de normalisation) qui a été créée en 1926. Cette organisation a pour but d'élaborer des normes et de promouvoir leur application. Reconnue par les pouvoirs publics, l'AFNOR est le noyau central du système français de normalisation. (97)

Les normes décrivent des essais à établir pour voir si un antiseptique ou un désinfectant chimique a ou n'a pas une activité bactéricide de base. Ces sont des essais applicable aux substances actives et aux formulations en développement destinées à être utilisées dans les secteurs médicaux, vétérinaire, agroalimentaire, industriel, domestique et en collectivité. (98)

Simplement, la norme AFNOR décrit des méthodes *in-vitro* permettant d'évaluer la concentration minimale du produit qui, utilisé dans des conditions déterminées de température et de temps de contact, provoque la réduction, dans des proportions préalablement définies, d'une population initiale microbienne. Elle définit pour un antiseptique la réduction logarithmique qu'il cause pour un temps de contact défini. (99)

Tableau 12 : Récapitulatif des normes AFNOR et Européennes (99)

Normes européennes	Équivalent normes françaises	Date	Objet	Méthode	Cibles souche de référence	Conditions de l'essai	Prescription (réduction de viabilité)
NF EN 1040	NF T 72-152	1997	Étude de l'activité bactéricide de Peau et surfaces propres	Suspension	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-Température : 20°C -Temps de contact : 1,5,10,15,30,45 ou 60 minutes	10 ⁵
	NF T 72-170 NF T 72 – 171	1998	Étude de l'activité bactéricide de Peau et surfaces souillées	Dilution /neutralisation	SPRECTRE 4 : <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus hirae</i> <i>Escherichia coli</i> SPECTRE 5 : <i>Idem</i> <i>Mycobacterium smegmatis</i>	-Température: 32°C - Temps de contact : 5 minutes - Substances interférentes : eau dure, protéines (albumine)	10 ⁵
NF EN 1275	NF T 72 - 202	1997	Étude de l'activité fongicide Peau et surfaces Propres	Dilution /Neutralisation	<i>Aspergillus niger</i> <i>Candida albicans</i>	-Température : 20 °C -Temps de contact : 5, 15, 30 ou 60 minutes	10 ⁴
	NF T 72 - 230	1988	Étude de l'activité sporicide	Dilution/ Neutralisation	Bacillus cereus Bacillus subtilis var niger	Température et temps de contact : 1	10 ⁵

	NF T 72 - 231		Peau et surfaces propres		Clostridium sporogenes	heure à 20°C ou 5 minutes à 75°C	
	NF T 72 - 180	1989	Étude de l'activité virucide vis-à-vis des virus des vertébrés	Dilution ou autres méthodes	Poliovirus type 1 (SABIN) Adénovirus humain type 5 Orthopoxvirus de la vaccine	Température : 20°C (savon ATS) -32°C (ATS) -Temps de contact : 15, 30, 60 minutes	10 ⁵
	NF T 72 - 181	1989	Étude de l'activité virucide vis-à-vis des bactériophages	Dilution/neutralisation	Bactériophage T2, MS2 et Φ X174 d'E.coli Bactériophage n°66 de Sreptococcus		
	NF T 72-300 NF T 72-301	1989	Étude de l'activité bactéricide, fongicide et sporicide dans les conditions pratiques d'emploi	Dilution/neutralisation	Toutes les souches des normes de base + Toute autre souche intéressant l'utilisateur	Laissées au choix de l'utilisateur	Bactéries : 10 ⁵ Champignons : 10 ⁴ Spores : 10 ³

Les normes françaises tendent à s'harmoniser avec les normes européennes et finir par être appliqué au regard de ces mêmes normes européennes.

Concernant les tests européens, une approche en trois phases a été retenue :

- **La phase 1** : teste la capacité d'un produit à être bactéricide ou fongicide, ou sporicide, ou virucide indépendamment de son domaine d'application. Ce sont des normes de base.
 - **La phase 2** : correspond à des normes d'application qui sont spécifiques à un secteur particulier. Cela se fait grâce à des tests de suspension *in-vitro* mais, en présence de conditions simulant les conditions en pratique.
 - **La phase 3** : statut sur la conduite des essais sur le terrain dans des conditions pratiques.
- (1)(78)

2.9 Réglementation de mise sur le marché

Les préparations pour la gorge telles que les pastilles ou les collutoires composés d'antiseptiques utilisées dans les infections mineures courantes de la bouche et de la gorge sont classées dans le sous-groupe R02- Préparations pour la gorge (R02AA Antiseptique). C'est l'Organisation Mondiale de la Santé qui fait cette classification. Ils font partie du groupe anatomique R de la classification, intitulé « Système respiratoire ». (100)

Pour être mis sur le marché, un médicament doit passer par plusieurs étapes. Lors de la procédure d'AMM (autorisation de mise sur le marché), une définition du statut du médicament est faite et sont alors décrites des conditions de délivrance particulières : médicament à prescription obligatoire ou médicament à prescription facultative.

Pour qu'un médicament soit autorisé, il doit respecter des conditions de qualité, de sécurité et d'efficacité. Après obtention de l'AMM, un médicament doit passer par la commission de transparence afin d'obtenir le remboursement qui sera déterminé en fonction du service médical rendu (SMR). S'il s'agit d'un médicament hors liste (à prescription obligatoire) et non remboursable, il peut faire l'objet d'une publicité grand public via l'autorisation de la commission de publicité. (101)

Les pastilles antiseptiques et collutoires font partie de l'arsenal des médicaments à prescription médicale facultative (PMF) donc des médicaments hors liste. Certains sont même disponibles en OTC. Ils doivent être inscrits sur une liste élaborée par l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament) pour être en accès direct. Pour les médicaments nouvellement ajoutés, leur mise à disposition devant le comptoir ne pourra se faire qu'après publication sur le site internet de l'ANSM.

Les médicaments en accès direct doivent cependant répondre à plusieurs critères précis :

- Traiter une maladie bénigne dont le diagnostic peut être réalisé sans consulter son médecin traitant
- Être accompagné d'une notice adaptée pour l'automédication. Celle-ci doit notamment préciser :
 - La dose prévue pour chaque prise et par jour (posologie) ainsi que les intervalles à respecter entre chaque administration.
 - La durée du traitement qui, dans le cas d'automédication, est limitée à quelques jours.
- Ne pas être répertorié comme médicament pédiatrique
- Ne pas présenter de risques importants d'interactions médicamenteuses ou de graves effets secondaires,
- Avoir une forme qui permet une administration facile. Les médicaments injectables, par exemple, ne peuvent pas être disponibles en accès libre. (102)

Les médicaments inscrits sur la liste des spécialités remboursables ne peuvent pas figurer sur la liste des médicaments en libre accès. Le pharmacien est ensuite libre de disposer ou non des spécialités en libre accès figurant sur cette liste. Ces médicaments doivent être présentés dans un espace dédié, clairement identifié et situé à proximité immédiate des postes de dispensation des médicaments (comptoir) de façon à permettre un contrôle effectif du pharmacien. (103)

Le Code de Santé Publique (CSP) précise dans son article R4235-48 que « Le pharmacien a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas de prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient ». (104) Donc il est important pour les spécialités en libre-service que les équipes officinales s'assurent de leur bon usage pour les bonnes indications.

3. Les alternatives

3.1 Le principe de phytothérapie

La phytothérapie est l'art d'user des plantes pour se soigner. Ces plantes à visée médicinales sont une alternative aux molécules de synthèse et à l'allopathie en général. Elle se doit d'être dépourvue de toxicité et utilisée de manière raisonnable.

Il y a depuis quelques années un regain d'intérêt pour la phytothérapie, c'est pourquoi il est important de connaître en tant que professionnels de santé l'intérêt de certaines plantes pour la prise en charge des pathologies courantes.

Pour soulager les maux de gorge, différentes plantes sont utilisées. La plupart n'ont pas été étudiées cliniquement, mais sont le résultat d'héritage de médecines traditionnelles, de consensus et d'observation de propriétés. En effet, le bouillon blanc, la guimauve, le thym, la sauge, le plantain, l'erysimum et le sureau noir sont des plantes qui ont des vertus qui calment le mal de gorge (105). Il en existe d'autres et il sera vu dans ce travail de thèse une liste non-exhaustive d'éléments issus de la phytothérapie utilisée de manière récurrente par les laboratoires et les patients.

Les plantes médicinales offrent de nombreuses possibilités thérapeutiques. Cependant, il est important d'agir avec prudence. Certaines plantes peuvent interagir avec des médicaments ou provoquer des réactions allergiques. La sécurité et l'efficacité des traitements doivent toujours être évaluées individuellement.

3.2 Les différents modes d'utilisation des plantes

Il existe différentes méthodes pour extraire les actifs d'une plante et pour user de leurs bienfaits. En effet, il existe :

- **L'infusion** : Les infusions sont préparées en versant de l'eau chaude sur des parties de plantes séchées. Les différents actifs comme les sels minéraux, pectines, mucilages et alcaloïdes sont solubilisés. Les plantes plus ligneuses nécessitent un temps d'infusion prolongé.
- **La décoction** : est le fait de faire bouillir les plantes. Cette technique s'applique aux écorces, racines, tiges et aux fruits. Le temps d'ébullition est de 10 à 30 min en général.

- **La fumigation** : est l'utilisation des vapeurs ou fumées obtenues par l'ébullition des plantes ou de leur combustion.
- **La teinture** : est obtenue en laissant macérer 3 semaines les plantes dans de l'alcool à 95° (éthanol) avec décantation, pression et filtrage. Compte tenu de la teneur en eau des plantes, le titre alcoolique est ramené aux alentours des 70°. Le rapport final de la macération est de (1 : 10), soit 10 g de teinture mère équivalant à 1 g de plante sèche. Les teintures sont donc des extraits concentrés de plantes dans de l'alcool. Elles peuvent être prises par voie orale ou ajoutées à des préparations topiques.
- **Les extraits fluides classiques ou glycerinés** : sont obtenus par extraction des principes actifs dans des mélanges successifs aux concentrations d'alcool croissantes, puis ils sont remis ou non dans une solution neutre glycinée.
- **Les huiles essentielles** : sont obtenues par distillation d'une plante dans de l'eau ou par entraînement à la vapeur d'eau. Elles contiennent une concentration très élevée de principe actif comparé à la plante fraîche. Les huiles essentielles peuvent être utilisées par voie orale, par voie externe diluée dans une huile végétale mais aussi en diffusion dans l'air. Les hydrolats sont des sous-produits de la distillation d'une plante dans de l'eau lors de la production d'huile essentielle et sont moins agressifs que les huiles essentielles.
- **Les poudres** : sont obtenues par séchage et broyage. La plante entière se conserve très bien après la dessiccation, car la cellule végétale est adaptée à la carence en eau. Cependant, le broyage est susceptible d'altérer la stabilité des principes actifs dans le temps. Les poudres peuvent être utilisées sous forme de capsules ou ajoutées à des préparations topiques telles que des pommades, des crèmes ou des onguents. (106)

On peut employer les plantes de différentes façons, que ce soit par voie interne (par voie orale) ou par voie externe (cataplasme, lotion, gargarisme, etc.). Les différents procédés d'extraction offrent des concentrations différentes des extraits de plantes. Chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients, et le choix dépend souvent des composés spécifiques recherchés dans l'extrait et de l'application prévue de cet extrait.

L'utilisation des gélules permet d'encapsuler les extraits de plantes, ce qui les rend faciles à utiliser et pratiques. Cela permet une administration précise de la dose. C'est le cas aussi pour les pastilles à base de plantes.

3.3 Les différentes plantes

3.3.1 Le bouillon blanc

Le bouillon blanc (*Verbascum thapsus*) agit grâce aux mucilages qui soulagent contre les irritations, ainsi qu'aux saponines qui sont des anti-inflammatoires et d'autres constituants qui calment la douleur. L'Agence européenne du médicament reconnaît comme « traditionnel » l'usage du bouillon-blanc « pour soulager les maux de gorge associés à la toux sèche et au rhume ». Elle recommande une durée maximale de traitement d'une semaine.

Pour traiter le mal de gorge en bain de bouche, il faudra utiliser une décoction de 10 g de fleurs sèches dans 300 ml d'eau. Cette même institution déconseille l'usage du bouillon blanc aux femmes enceintes, allaitantes et aux enfants de moins de douze ans. (107)

3.3.2 La guimauve

La Guimauve (*Althaea officinalis*) est riche en mucilages lui conférant des propriétés calmantes, d'adoucir et d'hydrater les muqueuses irritées. L'Agence européenne du médicament reconnaît l'usage traditionnel de la racine de guimauve dans « le traitement symptomatique des irritations de la bouche et de la gorge, de la toux sèche et de l'inconfort gastro-intestinal léger ».

L'Organisation mondiale de la santé décrit l'usage traditionnel de la racine de guimauve dans le traitement « de la toux sèche et d'irritation, ainsi que dans les irritations des muqueuses de la bouche et de la gorge ». L'agence européenne du médicament déconseille l'usage de la guimauve pour les femmes enceinte, allaitantes et les enfants de moins de trois ans. Pour des risques d'interactions avec les autres traitements, il faudra respecter un délai assez important avant la prise. (108)

3.3.3 Sauge

La Sauge (*Salvia officinalis*) à une action anti-inflammatoire et antiseptique qui serait liée à la présence d'acides phénoliques. Cette propriété est donc ici intéressante pour traiter le mal de gorge dont la douleur est due à une inflammation. La sauge est une des rares plantes ayant fait l'objet d'études concernant la pharyngite. En effet, elle a montré sur environ 300 personnes une certaine efficacité via un collutoire de sauge officinale (vaporisations dans la gorge) *versus* un

placebo. L'Agence européenne du médicament considère comme « traditionnel » l'usage de la sauge officinale dans celui des inflammations de la bouche, de la gorge et de la peau.

Les infusions de sauge officinale se font avec 1 à 3 g de feuilles séchées dans une tasse d'eau bouillante, pendant dix minutes. La dose conseillée est de trois tasses par jour (usage interne), et jusqu'à cinq fois par jour en gargarismes. Elle est déconseillée pour les femmes enceintes, allaitantes, les enfants de moins de 18 ans, les épileptiques et nécessite une vigilance importante pour les personnes à maladie chronique. (109)

3.3.4 Réglisse

La réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) est l'une des plantes les plus citées comme étant une plante médicinale. Il a plusieurs vertus grâce à une composition riche. Les molécules de glycyrrhizine, de glabridine et l'acide glycyrrhétinique permettent une action anti-inflammatoire, antimicrobienne et antivirale. Ces éléments donnent à la réglisse une place intéressante pour la prise en charge du mal de gorge. (110) Pour le mal de gorge, un gargarisme (une minute, 4 à 6 fois par jour) peut suffire, ce qui est intéressant en cas de contre-indication à l'ingestion de réglisse. En effet, en ingestion la réglisse est contre-indiquée avec certaines maladies chroniques comme l'hypertension, les troubles métaboliques et cardiaques. (111)

De plus, il présente des interactions avec certains médicaments comme l'insuline, le furosémide, le nitrofurantoïne et les corticoïdes. (112)

3.3.5 La mousse islandaise

Cetraria est l'un des 70 genres appartenant à la plus grande famille de champignons formant des lichens, les *Parmeliaceae* (113). La mousse islandaise (*Cetraria islandica*) est une alternative pour traiter les inflammations de la muqueuse buccale. En effet, une étude conclue sur le fait que « la mousse d'Islande constitue une opportunité thérapeutique recommandée, sans interactions ni effets secondaires, pour le traitement de l'inflammation de la muqueuse buccale survenant après une chirurgie nasale, après une intubation et pour de simples infections de la gorge ». (114) Les effets anti-inflammatoires ont été démontrés notamment avec les acides lichéniques : Acides liqué, acide fumaroprotocétrique et acide protolichestérique. (115)

3.3.6 Échinacée

L'échinacée (*Echinacea*) est représentée par plusieurs sous-espèces. Un nombre conséquent d'études ont été réalisées, mais avec l'usage des échinacées de différentes espèces, de formes et de dosage. L'Organisation mondiale de la santé reconnaît l'usage traditionnel de la racine d'*Echinacea angustifolia* ainsi que des feuilles et fleurs d'*E. purpurea* « dans le traitement des rhumes et des infections des voies respiratoires supérieures, du fait de leur action immunostimulante ». (116) Les pastilles d'échinacée et sauge officinale représentent une option précieuse et sûre pour le traitement précoce des maux de gorge aigus capables de soulager les symptômes et de contribuer à réduire les charges virales dans la gorge d'après une étude suisse. (117) Une autre étude suisse publiée en 2009 conclut qu'une préparation d'échinacée/sauge est aussi efficace et bien tolérée qu'un spray de chlorhexidine/lidocaïne dans le traitement des maux de gorge aigus. (118) L'EMA recommande d'en réserver l'usage aux adultes et aux enfants de plus de douze ans. (116)

3.3.7 Eucalyptus

L'Eucalyptus est un petit arbuste dont les feuillages sont intéressants pour les infections respiratoires supérieures.(119) Traditionnellement, l'Eucalyptus est utilisé pour ses effets expectorant, antibactérien, antiviral, antifongique, antiseptique, dilatant des voies aériennes supérieures, rafraîchissant et désodorisant. L'aromadendrone, le 1,8-cinéole, le citronellal et citronellol sont les quatre composés chimiques majeurs des eucalyptus de différentes espèces ayant une activité antimicrobienne. (120) Grâce à une étude iranienne publiée en 2018, il a été noté que les vapeurs d'eucalyptus réduisent considérablement le mal de gorge apparu à la suite d'une intubation endotrachéale. (121) L'eucalyptus est commercialisé sous plusieurs formes galéniques : tisane, bonbons, inhalations ou en gélule, huile ou comprimés. Il ne faudra pas utiliser de l'eucalyptus pour les personnes ayant des antécédents de convulsions et d'épilepsie, les enfants de moins de 6 ans. La prise est déconseillée pour les femmes enceintes et allaitantes.(122)

3.3.8 Sisymbre officinale

L'*Erysimum* (Sisymbre officinale) est communément appelé la plante des chanteurs grâce à ses propriétés sur la voix et les muqueuses buccales. C'est une plante commune dans les terres sauvages d'Europe et d'Afrique et elle est cultivée potentiellement pour ses graines et ses feuilles.

Cette plante est utilisée pour le traitement des maladies des voies respiratoires, telles que la pharyngite, la laryngite, la toux, l'aphonie, le rhume, le mal de gorge et, plus rarement, l'asthme. L'*Erysimum* a également des activités antimicrobiennes, et relaxantes au niveau musculaire bien que ces propriétés soient moins connues et moins exploitées. (123)

Une étude a mis à l'épreuve des gommes qui contiennent de l'*Erysimum*, ainsi que de l'*Aloe Vera* et un complexe breveté pour diminuer les maux de gorge chez l'enfant. Il s'agit d'un essai observationnel, prospectif, en groupes parallèles, à doses multiples de gommes administrés en association avec un traitement pharmacologique standard prescrit par rapport au traitement pharmacologique standard prescrit seul. Les mesures des résultats de l'étude ont été faites au départ et après trois jours de traitement.

Il ressort de cette étude qu'il y a une réduction statistiquement plus importante du score d'intensité de la douleur au mal de gorge et du score des symptômes de pharyngite dans le groupe prenant les gommes. (124)

3.3.9 Nigelle

La Nigelle (*Nigella Sativa*) est une plante médicinale dont la graine est très populaire dans le monde entier. Les graines de Nigelle utilisées le plus souvent en huile, ont une activité anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique, antimicrobienne et antinéoplasique. (125)

La plupart des propriétés thérapeutiques anti-inflammatoires et antimicrobiennes entre autres de cette plante sont dues à la présence de thymoquinone. (126)

Une étude indonésienne publiée en 2008 a rapporté une diminution significative du mal de gorge chez des patients souffrant d'amygdalopharyngite avec *Nigella Sativa* et *Phyllanthus niruri* comparé à un placebo. (127)

3.3.10 Citron

Citrus medica (Citron) possède divers composants bioactifs dans toutes les parties de la plante. Il est utilisé à travers les époques pour traiter différentes problématiques de santé et principalement comme antiseptique lors de maladies infectieuses. (128)

En effet il est riche de composés bioactifs : l'iso-limonène, le citral, le limonène, les phénoliques, les flavonones, la vitamine C, la pectine, le linalol, le décanal et le nonanal. Traditionnellement, le citron est utilisé pour ses vertus antihypertenseur, diurétique,

antibactérien, antifongique, anthelminthique, antimicrobien, analgésique, antioxydant puissant entre autres. (129)

Une étude réalisée en Arabie Saoudite a investigué l'activité antimicrobienne des extraits de jus de citron d'agrumes contre *Streptococcus pyogenes* isolés de patients souffrant de maux de gorge. L'étude montre une diminution de la présence de la bactérie en fonction de la concentration de l'extrait de citron. (130) Une autre étude conseille à la suite de ces résultats d'utiliser l'eau citronnée après une extubation endotrachéale, car cela réduit l'enrouement le mal de gorge et la toux. (131)

3.3.11 Sureau noir

Sambucus Nigra, dit Sureau noir possède des propriétés antioxydantes et antimicrobiennes, antivirales et anti-inflammatoire. (132)(133) En phytothérapie, on utilise surtout les fleurs séchées et la partie interne de l'écorce. Ces parties contiennent des mucilages, des tanins et des flavonoïdes. (134) *S. aureus* et *P. aeruginosa* seraient les germes parmi les plus sensibles. (132)

Le sureau noir est majoritairement utilisé en infusion mais il peut également s'utiliser en gargarismes pour soulager les irritations de la bouche et de la gorge. L'Agence européenne du médicament déconseille l'usage du sureau noir chez les femmes enceintes et celles qui allaitent. Une substance présente dans l'écorce, la lectine, a montré une activité toxique sur l'embryon chez le rat. Elle déconseille l'usage aussi pour les moins de douze ans. (134)

3.3.12 Le Calendula

Le Calendula (*Calendula officinalis*) est une plante qui fait 50 à 60 cm de hauteur avec des têtes de fleurs allant du jaune vif à l'orange. Parmi les 12 à 20 espèces de *Calendula*, seules trois espèces, à savoir *C. officinalis*, *C. arvensis* et *C. suffruticosa*, ont des évaluations pour leurs activités pharmacologiques qui sont disponibles dans la littérature actuellement.

Des études pharmacologiques révèlent que *Calendula officinalis* possède des propriétés antibactériennes, antivirales, anti-inflammatoires, antitumorales et antioxydantes. *Calendula officinalis* est la seule espèce qui est largement utilisée cliniquement dans le monde entier. La plante est répertoriée dans la Commission allemande E, l'European Scientific Cooperative en Phytothérapie, la *British Herbal Pharmacopoeia* et à l'Organisation mondiale de la santé

(OMS). Parmi les différents usages du Calendula, on note qu'il est utilisé pour les inflammations de la muqueuse buccale et pharyngée. (135)

Une étude réalisée au Royaume-Uni indique que les extraits de méthanol et d'éthanol des pétales de *C. officinalis* possédaient un bon potentiel antimicrobien contre des bactéries à Gram (+) et Gram (-). (136)

3.3.13 Le Pélargonium

Pélargonium Radix correspond à la racine de Pélargonium. C'est la partie utilisée en phytothérapie. Elle est riche en tanins, phénols et coumarines (umckaline par exemple) qui confèrent au Pélargonium des propriétés antimicrobiennes. Une étude a montré les effets antimicrobiens de plusieurs composants de Pélargoniums sur différentes bactéries les plus souvent en cause dans les infections respiratoires : 3 Gram + (*S. aureus*, *S. pneumoniae* et un *Streptococcus* beta hémolytique 1451), 5 bactéries Gram - (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*). (137) Le Pélargonium a aussi une activité antivirale vis-à-vis de différentes souches de virus grippaux, *Adenovirus*, *Coxsackie* et *Coronavirus*. (138)

Ces propriétés font du Pélargonium une plante de choix pour traiter les pharyngites et angines. Les médicaments à base de Pélargonium ne doivent être utilisés que chez les patients à partir de 6 ans. (139) Dans de rares cas, les effets secondaires du Pélargonium sont les troubles digestifs, les troubles du système nerveux et éruptions cutanées. (140)

3.3.14 Le Thym

Le thym (*Thymus vulgaris*) est une herbe aromatique qui pousse en région méditerranéenne. Ce sont les feuilles séchées et les fleurs qui renferment les principes actifs et sont utilisées notamment en huiles essentielles. D'usage traditionnel, le thym en gargarisme, en bain de bouche apaiserait les inflammations de la gorge.

Le thymol est responsable du parfum du thym, il s'agit de son principal composant actif avec des effets notamment antioxydants, antibactériens et antifongiques. Les flavonoïdes notamment les flavones présentent un effet anti-inflammatoire important. (141) La posologie habituelle est de 1 à 2 g de plante séchée par tasse d'eau bouillante, en infusion, plusieurs fois par jour, ou l'équivalent en herbe fraîche. Des infusions plus concentrées (5 g de plante sèche pour 100 ml d'eau) sont employées en gargarisme ou en bain de bouche. (142) L'EMA reconnaît l'usage

traditionnel malgré le manque d'études réalisées à ce sujet. Le thym est souvent consommé sous forme de tisane (infusion), teinture, gélule ou sirop.

3.3.15 Menthe poivrée

Les feuilles de menthe poivrée (*Mentha Piperita*) et l'huile essentielle sont utilisées traditionnellement pour les infections des voies respiratoires. *Mentha piperita* contient du menthol qui présente des propriétés antibactériennes et antivirales *in-vitro*. (143) *Mentha Piperita* contient des flavonoïdes notamment des flavones qui présentent un important effet anti-inflammatoire et s'inscrit dans l'arsenal des actifs pour prendre en charge le mal de gorge. (144) Les mélanges de plantes médicinales contenant cette préparation de feuilles de menthe poivrée sont généralement disponibles sous forme de tisane à boire et sous forme liquide ou solide à prendre par voie orale.

L'usage des feuilles de menthe poivrée en tisane ne nécessite guère de précautions particulières. Il est conseillé d'en réserver l'usage aux enfants de plus de quatre ans. En revanche, l'utilisation de l'huile essentielle peut être dangereuse. Lors d'un surdosage d'huile essentielle de menthe poivrée, une éruption cutanée, des maux de tête, un rythme cardiaque qui diminue, des vertiges ainsi que des convulsions peuvent apparaître. (145)

3.3.16 Le Giroflier

Le Giroflier (*Syzygium aromaticum*) est un arbre de la famille des Myrtacées, originaire d'Indonésie. Les bourgeons de fleurs aromatiques sont ce que l'on appelle communément les clous de girofle. Il est considéré comme un remède traditionnel contre l'asthme, les troubles du système digestif, les troubles dentaires, les troubles respiratoires, les maux de tête et les maux de gorge dans les pays asiatiques. (146)

L'eugénol que l'on retrouve dans le clou de girofle présente une activité antimicrobienne de large spectre contre les bactéries à Gram (+), à Gram (-) ainsi que contre les champignons. Les monographies de la Commission Allemande approuvent que les clous de girofle aient des propriétés antiseptiques, antibactériennes, antifongiques et antivirales. Le clou de girofle a aussi une activité anti-inflammatoire. (147)(148)

Il faudra déconseiller le clou de girofle si le patient fait des réactions allergiques à cette huile essentielle. À déconseiller aussi pour les enfants de moins de 2 ans, les femmes enceintes et

allaitantes, mais aussi pour les personnes prenant de l'insuline pour gérer le diabète, prenant de l'aspirine et des anti-coagulants. (149)

3.3.17 Le vinaigre de Cidre

Traditionnellement, sont conférées au vinaigre de Cidre des vertus antimicrobienne, antioxydante, antidiabétique, anti-inflammatoire, antihypertenseur, immunostimulant et anticancéreuse.

L'acide acétique est le principe actif qui passe dans les membranes cellulaires des microorganismes et entraîne la mort cellulaire bactérienne. Il a aussi une activité antifongique. (150)

Pour soulager les maux de gorge, le vinaigre de cidre sera à utiliser en gargarisme. Il faut cependant rappeler que cela est d'usage empirique et qu'une faible concentration doit être utilisée pour réduire le risque de brûler les muqueuses.

3.3.18 Éctoïne

L'éctoïne (acide (S) -2-méthyl-1,4,5,6-tétrahydropyrimidine-4 carboxylique) est un dérivé d'un acide aminé, l'élément qui constitue les protéines. L'éctoïne est produite par de nombreux microorganismes marins.

En se liant à l'eau, l'éctoïne équilibre la présence des fluides au niveau des cellules, maintient les volumes et la stabilité des structure des cellules et confère ainsi une protection.

Elle est compatible avec le métabolisme des cellules, ne lèse pas leurs membranes et n'entrave pas les fonctions cellulaires. Il s'agit d'un ingrédient breveté naturel. (151)(152)

Cet acide aminé a pour but de protéger les cellules vis-à-vis des agressions chimiques et physiques. Il protège les membranes cellulaires de sécheresse ou de réactions inflammatoires en formant une coquille d'eau. En augmentant le niveau d'hydratation de la membrane cellulaire, l'éctoïne améliore également la mobilité de la couche lipidique, renforçant ainsi la résistance aux conditions extrêmes. (151)(152)

Une étude allemande a comparé 90 patients, cas de pharyngite virale aiguës, divisées en trois groupes :

- un groupe de 35 personnes qui utilise des pastilles à base d'Éctoïne
- un groupe de 35 personnes qui utilise des pastilles d'acide hyaluronique
- un groupe de 20 personnes qui utilise des gargarismes d'eau salée

Leur traitement est pour une durée de 7 jours : à partir de la visite d'inclusion jusqu'à la visite de fin de l'étude. Les trois symptômes principaux de la pharyngite ont été évalués : douleur à la déglutition, envie de tousser et enrouement. Le score de la somme de ces trois symptômes a diminué de 79,5 % pour l'éctoïne, de 72,2 % pour l'acide hyaluronique et de 44,8 % pour le gargarisme salin. 65,7 % des patients recevant de l'éctoïne ont déclaré avoir une « très bonne santé générale » contre 48,6 % de ceux recevant de l'acide hyaluronique et 20,0 % utilisant des gargarismes salins.

La conclusion de cette étude est que : « Le traitement par les pastilles d'éctoïne soulage de manière significative les symptômes modérés à sévères de la pharyngite virale aiguë et est plus efficace et tolérable que les traitements par les pastilles d'acide hyaluronique et les gargarismes salins hypertonique. » (153)

Les formulations orales à croquer, telles que les pastilles contenant des polysaccharide en maintenant une humidité sont une option intéressante pour le traitement d'un mal de gorge en combinant les deux aspects : l'effet muco-adhésif et la stimulation de la sécrétion salivaire.

La gomme arabique, l'hydroxyéthylcellulose, l'acide hyaluronique et la carraghénane font partie de ces éléments intéressants et sont utilisés dans cette indication. Ils forment un bouclier protecteur sur les muqueuses dans la région de la bouche et de la gorge. (154)

3.4 Apithérapie

L'apithérapie est le fait d'utiliser les produits de la ruche, et ce, à visée thérapeutique.

3.4.1 Le miel

À partir de nectars végétaux, les abeilles produisent un fluide épais sucré : le miel. Certains éléments présents dans le miel sont antimicrobiens et antifongiques. (155) D'après une étude, il faudrait 10 à 20 % de miel pour tuer *Bacillus subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, et *Enterococcus faecium*. Cette propriété serait due à la protéine défensine 1 présente dans le miel. (156) Les mécanismes du miel permettant d'avoir des vertus antimicrobiennes, antiseptiques, antioxydantes, anesthésiques et cicatrisantes sont toutefois encore mal connus. Le miel agit sur le mal de gorge en tapissant les muqueuses pharyngées apaisant ainsi l'inflammation et réduisant l'irritation. (157)

3.4.2 La propolis

La propolis est un mélange de substances utilisées par les abeilles pour défendre la ruche. Elle est surnommée la colle des abeilles. La propolis a une activité antibactérienne, antifongique, antivirale, antiparasitaire, anti-inflammatoire, antiproliférative et antioxydante. De composition très riche, il y a beaucoup de composés qui sont à l'origine de ces effets notamment les flavonoïdes et les acides phénoliques. La propolis agit à la fois contre les bactéries à Gram (+) et à Gram (-), ainsi que contre les bactéries aérobies et anaérobies. L'activité de la propolis dépend de la composition chimique et est différente d'un pays à l'autre. (158)(159)

Il y a une multitude de plantes et éléments naturels qui ont des propriétés antiseptiques, d'hydratation et anti-inflammatoire. Ils sont ainsi utilisés pour la prise de la pharyngite, l'angine et inflammation de la sphère ORL en général.

3.5 L'homéopathie

Combattre le feu par le feu est un adage qui sied bien au principe de l'homéopathie. C'est une doctrine qui a pour principe d'administrer au patient par voie orale, à des doses infinitésimales, les souches responsables des troubles et symptômes à doses normales chez l'homme pour ainsi éviter qu'ils apparaissent. (160) En d'autres termes il s'agit donc du principe de la loi de la similitude : ce qui peut rendre malade à forte dose peut guérir à faible dose.

Il existe différents ouvrages et guides de prescription ou d'automédication en homéopathie pour aider à prendre en charge les différentes maladies et symptômes. (161) (162) (163)

Pour pouvoir être commercialisé un médicament homéopathique doit obtenir un enregistrement et une autorisation de mise sur le marché. Pour l'enregistrement les médicaments homéopathiques doivent remplir les trois conditions suivantes (définies à l'article L.5121-13 du Code de la santé publique) :

- “Voie d'administration orale ou externe
- Absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquette ou dans toute information relative au médicament
- Degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament ; en particulier, le médicament ne peut contenir ni plus d'une partie par 10 000 de la teinture mère, ni plus d'un centième de la plus petite dose utilisée éventuellement en allopathie, pour les substances actives dont la présence dans un médicament allopathique entraîne l'obligation de présenter une prescription médicale.” (160)

Longtemps pris en charge par le Sécurité sociale, les médicaments homéopathiques ne le sont plus depuis le 1^{er} janvier 2021. En effet, la HAS a tranché sur le fait que les médicaments homéopathiques présentent une absence d'efficacité grâce à son comité de transparence. Celui-ci a évalué le service médical rendu et a conclu que ce dernier n'était pas assez suffisant. Le gouvernement s'est donc aligné dans un intérêt de santé publique et pour centrer les fonds des contribuables au principe de solidarité nationale sur les thérapeutiques ayant prouvé une efficacité. (164) Boiron est présent sur le marché des maux de gorge avec la formule Homéogène 9® qui est sous forme de comprimés et qui est fait pour « traiter tous les maux de gorge : gorge rouge, douloureuse, irritée, picotements, difficulté à déglutir ». Il peut être conseillé pour toute la famille des 6 ans (éviter pour les plus petits pour écarter le risque de fausse route sinon faire fondre et donner à partir de 2 ans).

Selon le laboratoire, il est vendu essentiellement grâce aux conseils des équipes pharmaceutiques ainsi que la publicité. En deuxième référence l'*Arum Triphyllum* est essentiellement proposé par les prescriptions des médecins homéopathes.

Un comprimé de Homéogène 9® de 250mg contient les souches actives homéopathique suivante :

- Arnica montana 3 CH.....0,278 mg
- Arum triphyllum 3 CH.....0,278 mg
- Belladonna 3 CH.....0,278 mg
- Bromum 3 CH.....0,278 mg
- Bryonia 3 CH.....0,278 mg
- Mercurius solubilis 3 CH.....0,278 mg
- Phytolacca decandra 3 CH....0,278 mg
- Pulsatilla 3 CH.....0,278 mg
- Spongia tosta 3 CH.....0,278 mg

Homéogène 9® contient Pulsatilla 3 CH. Son utilisation sans avis médical est déconseillée pour les patients présentant une otite ou une sinusite en raison du risque de complication de ces pathologies. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au

fructose, au glucose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares). (165)

4. Consommation et publicité

Grâce à certains organismes, syndicats et associations nous pouvons avoir du recul sur les ventes effectuées en officine. Ils analysent les ventes selon les classes médicamenteuses, les spécialités mais aussi selon le type de pathologies.

En quelques chiffres, il peut être cité que :

- 80 % : c'est la proportion de la population française qui se rend au moins une fois par année dans une pharmacie pour acheter un produit de santé et de prévention de premier recours.
- D'après le rapport de L'USPO (union syndicale des pharmaciens d'officine) sur les analyses des ventes de médicament en France en 2013, en moyenne, un Français consomme 48 boîtes de médicaments par an.
- 9,3 % : c'est la part que représentent les produits de santé et de prévention de premier recours dans le chiffre d'affaires moyen d'une officine en France.
- 25 % des visites en pharmacie en France sont destinées à l'automédication sans ordonnance.(166)

4.1 L'automédication

On appelle automédication le fait qu'une personne se fasse un autodiagnostic et se traite, sans avis médical, soit par une thérapeutique médicamenteuse soit par une thérapeutique alternative.

Cette pratique se démocratise et est très fréquente. Depuis mai 1996, la société Information Médicale et Statistique (IMS) ont mis au point un outil d'observation auprès d'un panel de 400 officines. Avec cet outil d'observation, IMS évalue l'automédication à 10,4 % des dépenses du marché total des médicaments. (167) Le recours à l'automédication est assez pratiqué : 79 % des Français y ont recours en hiver, contre respectivement 40 % et 49 % pendant le printemps et l'été, rapporte un sondage fait en 2018 par Harris Interactive pour l'AFIPA. (168)

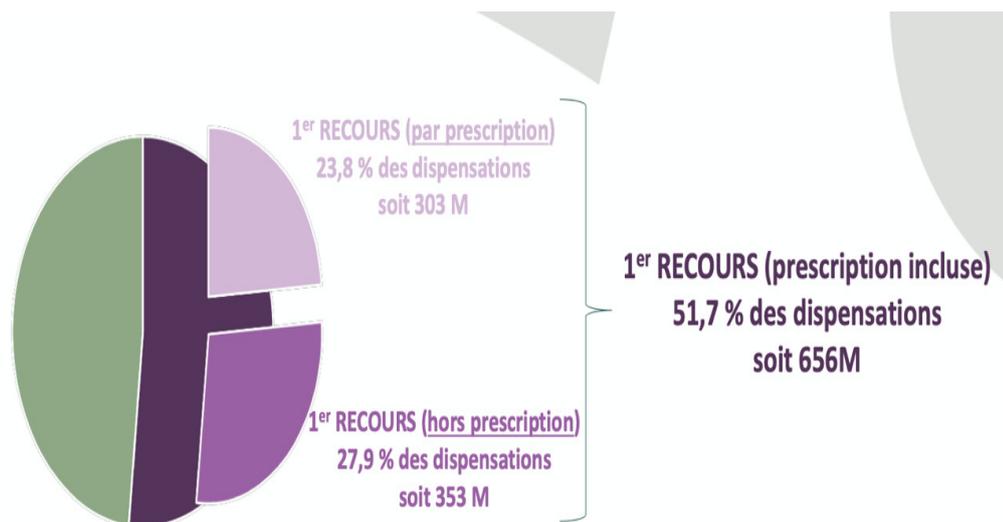


Figure 23 : Camembert statistiques détaillant l'usage des médicaments de premier recours (167)

Selon l'association NERES (L'association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable, AFIPA est rebaptisée NèreS pour Nouvelle ère de Santé), la consommation des médicaments dits de premier recours hors prescription médicale obligatoire représente 27,9 % des dispensations. (167)

On retrouve des soins de premiers recours dans les prescriptions mais ils représentent la part minoritaire des dispensations. En effet, c'est surtout hors prescriptions que les soins de premiers recours sont retrouvés. Cela se fait soit par l'automédication soit par le conseil officinal.

D'après le rapport de l'AFIPA (Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable), les Français s'appuient essentiellement sur leur entourage (63 %) et les sites spécialisés santé (43 %) pour la prise d'informations. Ils s'intéressent spécifiquement aux informations concernant les effets indésirables (61 %) et les interactions possibles (52 %). (168)

Les consommateurs ont recours à l'automédication surtout pour soigner le rhume et l'état grippal (51 %), les maux de tête (46 %) et enfin les maux de gorge (41 %). En 2018, les Français dépensent en moyenne 35 € par an. Selon le sondage un tiers d'entre eux seraient prêts à dépenser 10 à 19 € par mois à l'avenir. (168)

Donc, de manière générale, les Français se tournent volontiers vers l'automédication. C'est devenu une pratique courante dans le circuit de la santé.

4.2 Consommation des pastilles et collutoires antiseptiques

Quant aux pastilles et collutoires antiseptiques qu'en est-il ? Des déclarations de ventes se font. Ce sont les entreprises exploitant des spécialités pharmaceutiques qui les adressent chaque année à l'ANSM. Ces déclarations sont obligatoires d'après l'article L. 5121-18 du Code de la Santé Publique, aussi bien pour le marché officinal que pour le marché hospitalier. (169)

La catégorie système respiratoire est parmi le top des ventes en position numéro 2 derrière la catégorie douleur. Au sein de cette catégorie « système respiratoire » nous trouvons entre autres les pastilles et les collutoires pour les maux de gorge. D'ailleurs, c'est la marque Strepsils® qui est au top 1 après le Doliprane®, suivie de Humex®, Lysopaine®, Maxilase® qui sont les plus utilisés pour la prise en charge des maux de gorge par les Français en automédication et en hors prescription.

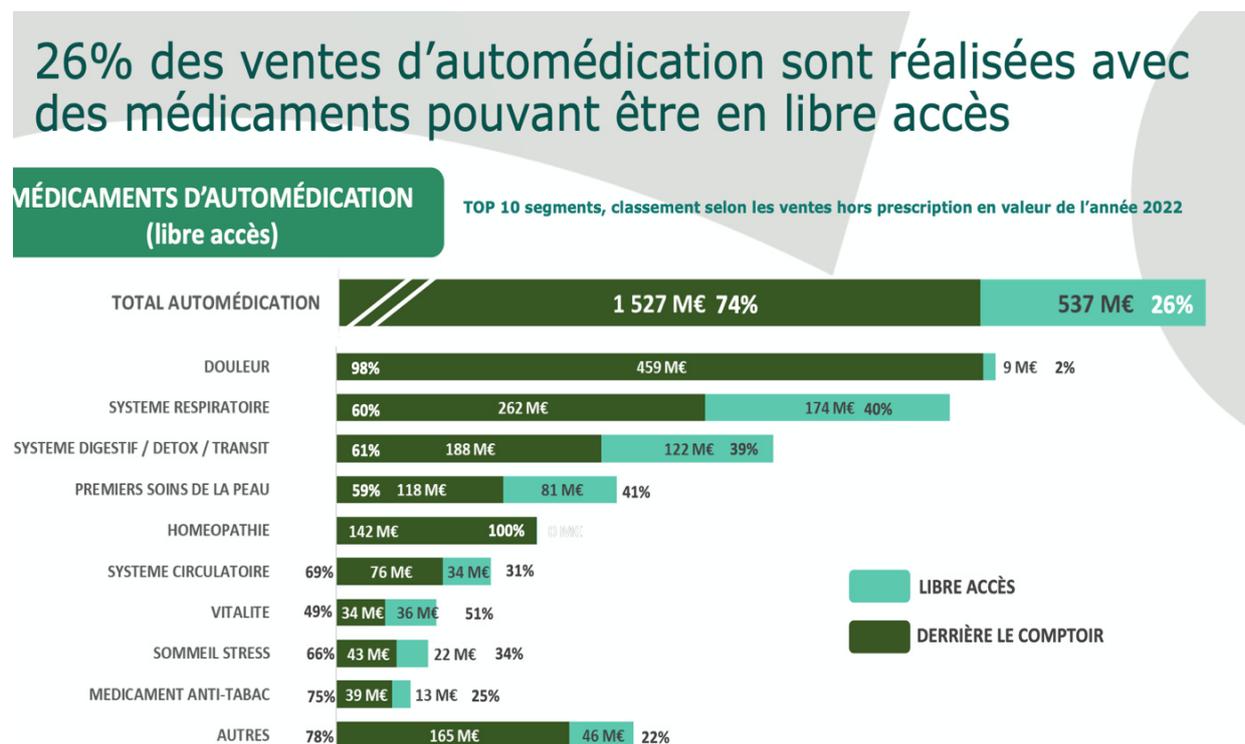


Figure 24 : Graphique qui classe le top 10 des segments selon les ventes hors prescription en 2022. (167)

6 marques du TOP 10 des contributeurs à la croissance sont des marques du SYSTÈME RESPIRATOIRE

MÉDICAMENTS D'AUTOMÉDICATION

TOP 10 marques, classement selon l'évolution des ventes en valeur de l'année 2022 vs 2021

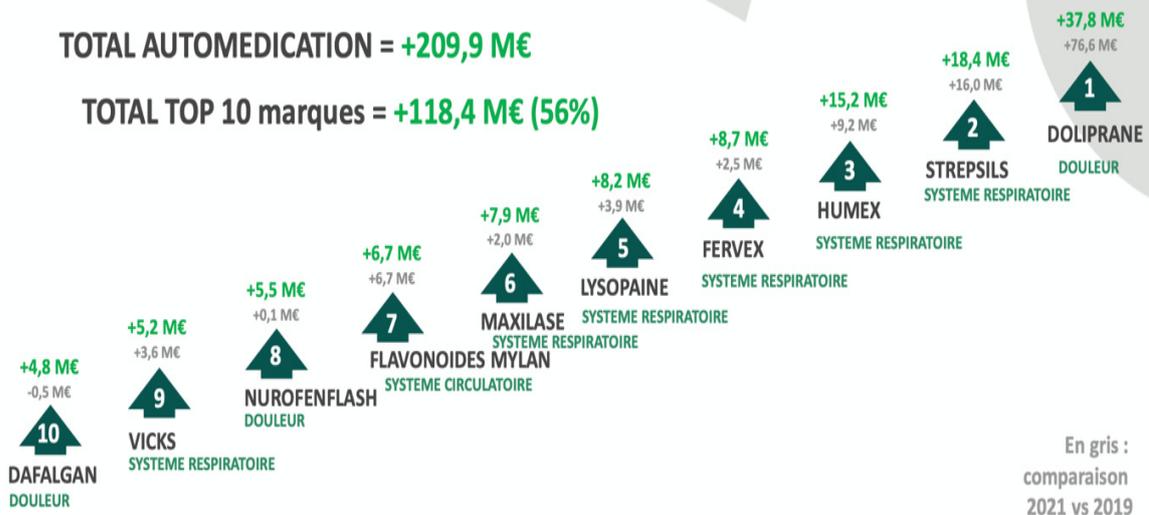


Figure 25 : Classement des marques en top 10 du segment " système respiratoire " en 2022 (167)

Le quotidien du pharmacien a publié un article concernant les traitements OTC des maux de gorge. Il est écrit que 67 % des ventes pour le mal de gorge concernent les pastilles.

Selon les rapports de IMS Health, une base de données privées, pour un cumul annuel terminant en novembre 2008 le nombre d'unités vendues de pastilles est de 39 millions pour un chiffre d'affaires de 198 millions d'euros. (170) Hexapray, du groupe italien Bouchara-Recordati, est le collutoire le plus vendu : plus de 3 millions d'unités pour 15,6 millions d'euros de chiffres. (170)

D'après une étude qui fait une investigation sur les déterminants à l'achat de médicaments d'automédication réalisé par Thomas BRIER, Mathilde DREYFUS et Angélique NAZON sous la direction de Déborah Wallet-Wodka membre de l'AFIPA, les médicaments les plus cités dans le sondage pour le traitement des maux gorge sont Strepsil, Lysopaïne, Drill et Humex et cela conforte les données des retours statistiques des ventes énumérées plus haut (extrait du site Neres). (171)

Tableau 11	Chiffre d'affaires (Prix Public observé) (millions d'euros)					
	Août'23		Jan à août'23		CMA août'23	
Total des ventes	155,9	+7,1%	1 254,3	+3,0%	1 983,1	+5,3%
Antalgiques Généraux	18,2	+11,3%	138,0	+1,4%	218,0	+5,3%
Produits Pour Le Pharynx	9,7	+9,5%	102,6	-1,1%	192,6	+12,0%
Antigrippaux	5,3	+39,9%	69,8	+12,6%	153,0	+15,7%
Antalgiques Musculaires	10,8	+17,2%	79,3	+12,0%	112,7	+6,8%
Prod Pour La Toux	4,6	+11,2%	53,6	+2,8%	104,9	+16,5%
Antidiarhéiques	8,3	+8,9%	62,0	+5,7%	92,9	+4,9%
Antivariqueux	9,2	-8,3%	65,2	-6,3%	92,7	-6,5%
Sédatifs	7,0	+3,2%	56,9	+1,5%	85,6	-0,1%
Pr Contr Acid & Br Estom	6,7	+15,5%	48,3	+6,6%	74,1	+6,4%
Laxatifs	6,5	+10,6%	47,6	+7,3%	70,5	+5,7%
Affichage Total (10)	86,3	+10,0%	723,4	+3,5%	1 197,0	+7,2%
Total Autres (70)	69,5	+3,8%	530,9	+2,3%	786,1	+2,5%

Figure 26 : Chiffre d'affaires recensés des différents segments OTC en 2023 (172)

Sur le site pharmastat de IQVIA, le leader mondial de la recherche clinique et de la donnée de santé, les produits pour le pharynx, comptabilise un score de +9,5 % de chiffre d'affaires en août 2023 par rapport à août 2022. (172) Malgré une période difficile pendant la période Covid, le marché OTC, concernant les produits du pharynx, connaît une ascension positive année après année. Les traitements OTC des maux de la gorge disposent de deux leviers : le dynamisme des pastilles qui occupent les rayons toute l'année ainsi que l'investissement des marques sur l'axe de l'enrouement et des irritations. (173)

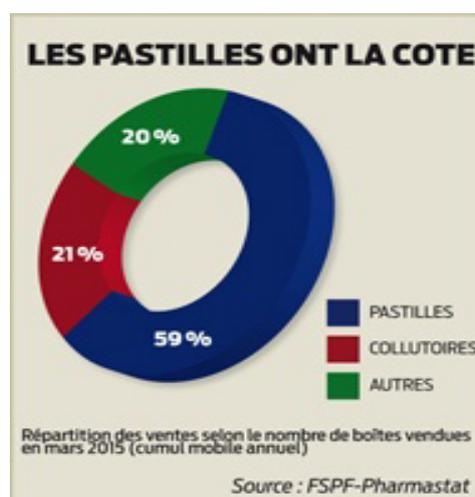


Figure 27 : Répartition des ventes selon la forme galénique et le nombre de boîtes vendues du cumul annuel mars 2015 (174)

D'après Pharmastat, ce sont les pastilles qui sont les plus vendues comparées aux collutoires et autres formes galéniques confondues pour traiter les maux de gorge.

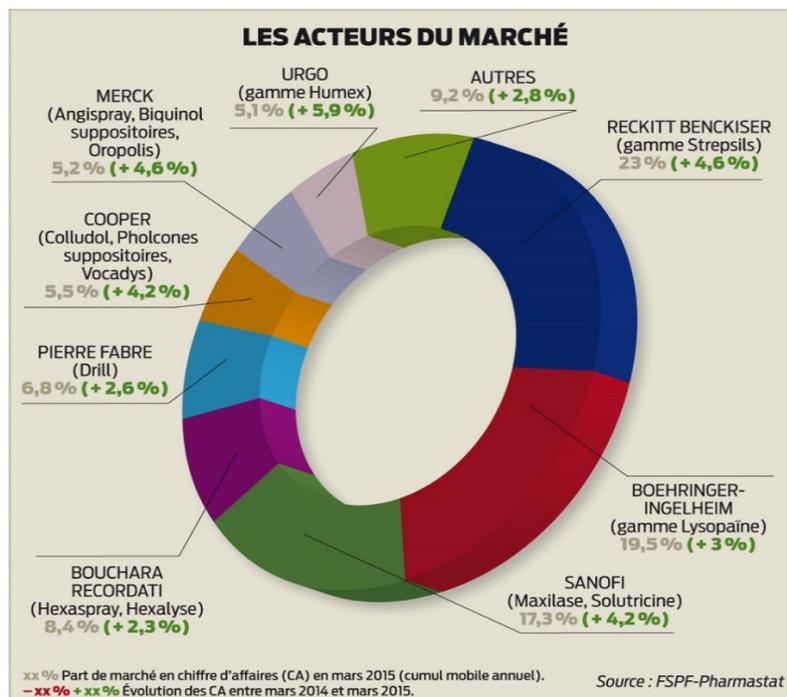


Figure 28 : Répartition des fabricants du secteur système respiratoire en fonction de leur part de marché en chiffre d'affaires ; cumul annuel mars 2015 (174)

« La spécialité Hexaspray, commercialisée par Bouchara-Recordati, représente 34,9 % des ventes de collutoires en 2015. Il faut dire qu'elle présente l'avantage de convenir à un large éventail de patients, n'étant formulée qu'avec un antiseptique. Elle peut en outre être administrée dès 30 mois contrairement aux sprays contenant un anesthésique local qui ne peuvent être utilisés avant 6 à 12 ans selon les produits. » extrait de l'article du magazine web Le pharmacien de France. (174)

4.3 Déterminant à la consommation

Une étude publiée par le magazine 60 millions de consommateurs conduite par le Professeur Jean-Paul Giroud, pharmacologue clinicien, membre de l'Académie de médecine, et Hélène Berthelot, pharmacienne, a analysé 62 médicaments en accès libre.

Il en ressort que parmi ces médicaments, 45 % sont à bannir et 33 % sont passables. (175)

D'après les études réalisées (pas en double aveugle, pas aux bonnes concentrations, pas assez de patients, temps trop court) l'efficacité des pastilles serait trop juste par rapport aux

appellations énoncées par les industriels. Se pose alors la question : Qu'est-ce qui pourrait expliquer les chiffres colossaux de vente de ces spécialités ?

Libre de publicité, il pourrait s'agir d'un facteur à analyser. En effet, une partie des économistes envisagent la publicité comme un moyen d'information alors que d'autres insistent davantage sur sa dimension persuasive. (176)

Selon l'article L.5122-1 du Code de la santé publique, la publicité pour un médicament n'est possible qu'après autorisation de mise sur le marché. De plus, cette publicité n'est possible que si le médicament n'est pas soumis à l'obligation de prescription médicale, c'est-à-dire être un médicament listé, qu'il ne soit pas remboursable et si l'autorisation ne restreint pas à la publicité en raison d'un possible risque pour la santé publique.

C'est l'agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé (ANSM) qui contrôle, après l'aval d'une commission qui se charge du contrôle de la publicité de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments. (177)

Une étude canadienne a analysé l'impact de la publicité télévisée sur le comportement des patients dans deux états soumis aux spots publicitaires de la télévision américaine. Elle conclut qu'il y a une demande significativement proportionnelle aux spots publicitaires. Les patients demandaient plus facilement une ordonnance pour un médicament que la télévision leur avait fait connaître. Ils identifiaient également mieux leurs plaintes comme devant être traitées par le médicament recommandé. L'impact des spots télévisuels sur le comportement du patient est donc certain. (178)

Cette dimension persuasive de la publicité est partagée par les laboratoires eux-mêmes qui n'hésitent pas à utiliser cet outil. Des campagnes de publicité viennent appuyer la formation des équipes, des spots télévisés et des publications dans la presse spécialisée.

L'étude citée plus haut, sur l'automédication réalisée par Thomas BRIER, Mathilde DREYFUS et Angélique NAZON sous la direction de Déborah Wallet-Wodka, met en lumière cela.

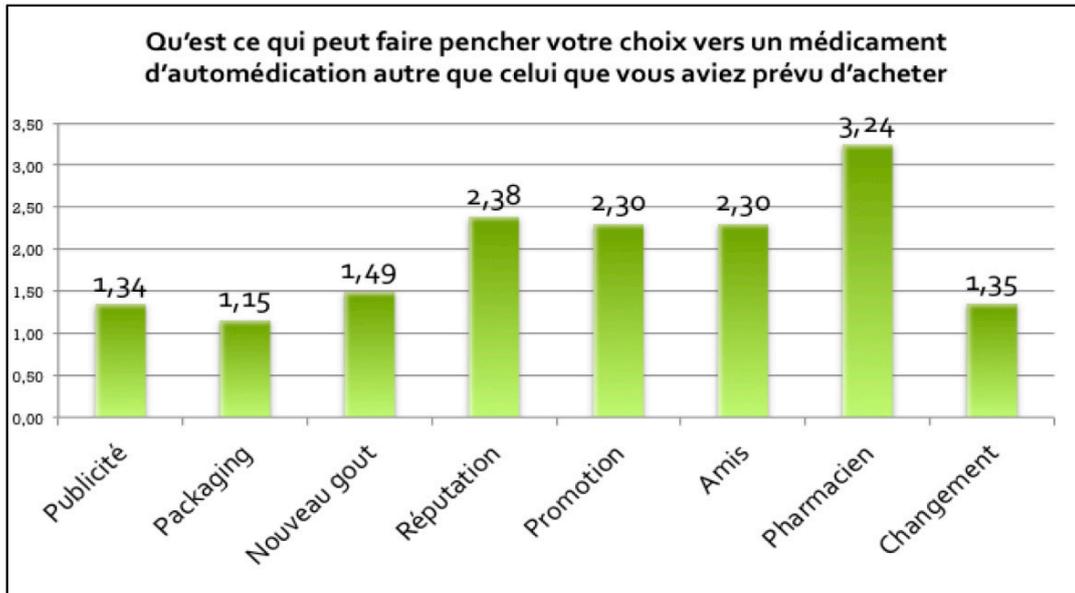


Figure 29 : Graphique classant les différents éléments qui détournent le choix premier du consommateur (171)

Le sondage donne une idée chiffrée. La réputation et la promotion semblent jouer un rôle important dans le choix du consommateur. Les relations du consommateur comme la famille, les amis influencent aussi cet acte d'achat.

Dans la pratique de l'automédication, le consommateur prend peu de temps pour faire son choix et rentre dans l'officine avec très souvent un choix déterminé à l'achat. Cependant, les équipes officinales jouent un rôle central pour déterminer le choix final à l'achat et peut donc fortement influencer le patient.

Cette étude est intéressante, elle montre de plus la confiance et le poids que représente le pharmacien dans le parcours de santé.

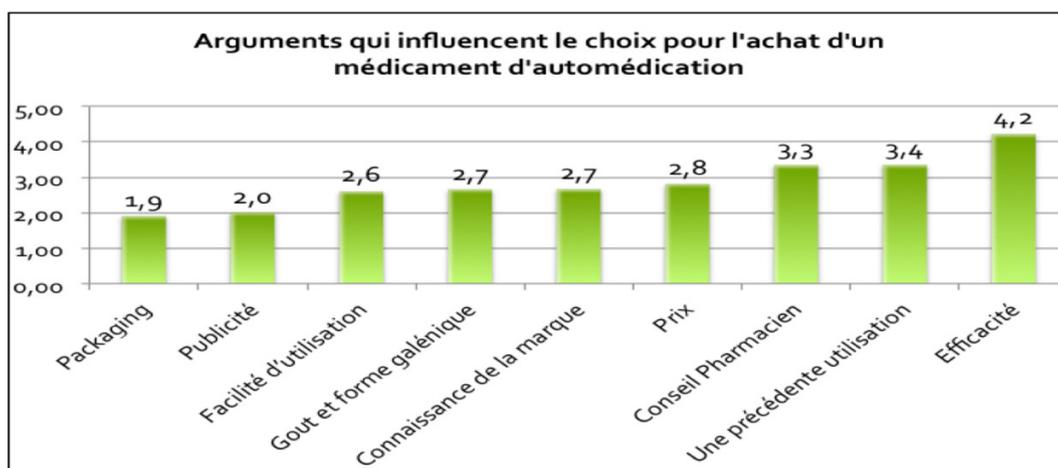


Figure 30 : Graphique classant les différents arguments qui influencent le choix à l'achat (171)

Les différents arguments sont listés. Les pastilles sont proposées pour la plupart avec des arômes différents (fraise, citron, menthe fraîche, miel-citron, orange, etc.), ce qui peut être assimilé à une stratégie du laboratoire pour que leur produit soit plus accepté par le consommateur (effet bonbons). D'ailleurs, c'est un élément qui influence de manière non négligeable le choix du consommateur.

Cependant, l'efficacité semble être le déterminant le plus important. Or, il s'agit de l'efficacité perçue par le patient et non pas l'efficacité avérée. Les chiffres colossaux des ventes des pastilles et sprays antiseptiques contre les maux de gorge peuvent profiter de ce biais. En effet, les maux de gorge étant majoritairement d'origine virale, ils sont spontanément résolutifs.

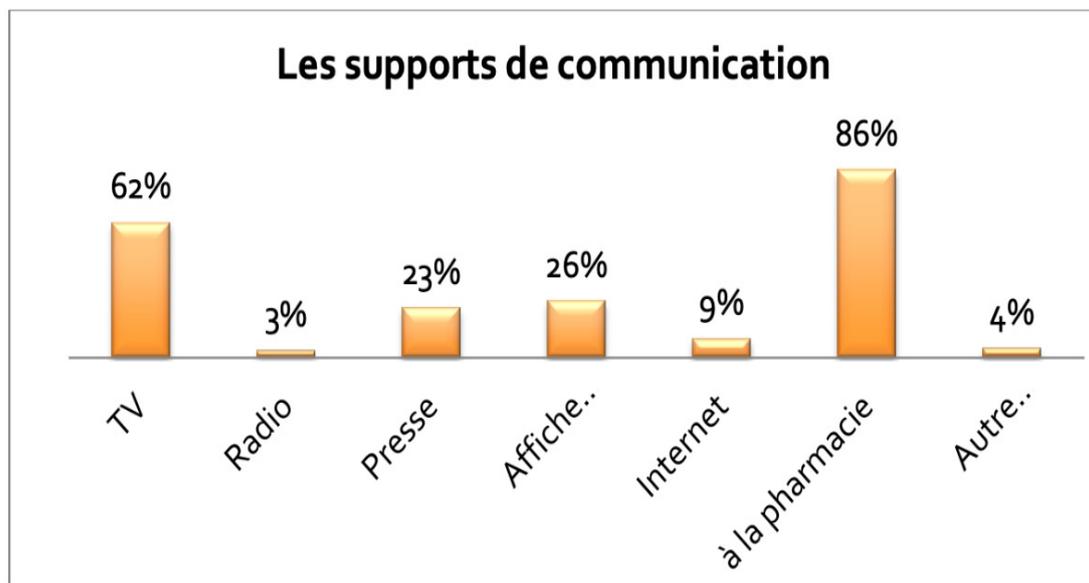


Figure 31 : Graphique qui classe les différents support de communication des laboratoires (171)

Il y a donc différents moyens de promotion. Les spots TV sont en tête suivis par les promotions dans la pharmacie et la presse. Internet étant encore une plateforme qui suscite méfiance elle demeure cependant un moyen utile en devenir.

Les stratégies marketing des laboratoires pharmaceutiques prennent en considération les 3 acteurs principaux : le médecin, le pharmacien, le patient et s'adaptent à leurs interlocuteurs pour stimuler les ventes et la réputation de leurs produits.

Les stratégies marketing doivent trouver le juste équilibre entre les axes médecin, pharmacien et patient, selon l'historique et la concurrence du produit

Stratégies marketing sur le marché de l'automédication

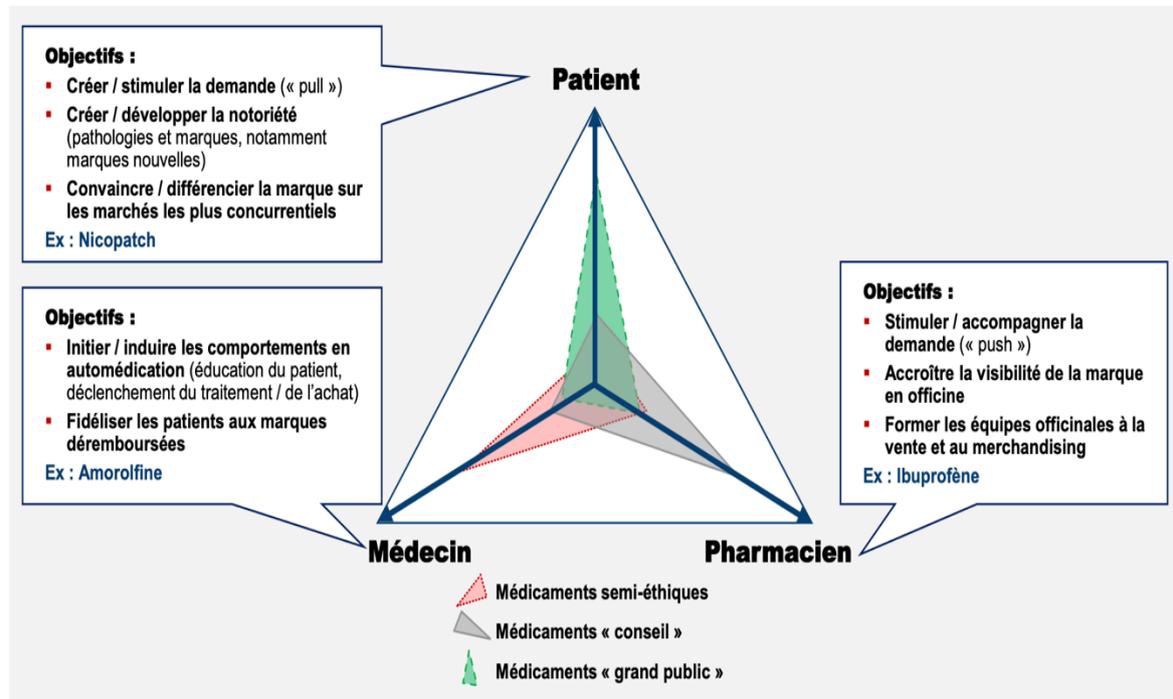


Figure 31 : Les acteurs ciblés par les laboratoires (179)

Ces stratégies permettent aux marques de s'implanter au sein de l'environnement officinal.

Les médicaments semi éthiques sont non listés et peuvent être remboursés sur prescription médicale ou directement accessibles sans ordonnance. Ils sont interdits de publicité (Aspirine® et Doliprane® par exemple)

4.4 Perspectives pour l'OTC

En réponse au hors-série 60 millions de consommateurs qui jugeait que beaucoup de produits OTC était passables voir dangereux, l'association NERES qui représente les laboratoires pharmaceutiques qui produisent et commercialisent des produits de santé et de prévention de premier recours disponibles en pharmacie sans ordonnance, a publié un communiqué le 6 novembre 2020. NERES défend les laboratoires pharmaceutiques et trouve que le magazine a manqué de discernement et n'a pas hésité à avoir une position impartiale sans donner pour autant des arguments concrets. Cependant le contre argumentaire de NERES me paraît léger (pas assez détaillé pour toutes les spécialités OTC énumérées par exemple).

Il y a cependant une donnée que l'on ne peut pas nier : « l'efficacité et la sécurité de tout médicament de prescription médicale facultative sont assurée par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Qui plus est, tout au long de leur commercialisation et de façon régulière, les spécialités pharmaceutiques font l'objet d'un suivi de pharmacovigilance sous le contrôle de l'ANSM, qui peut conduire si nécessaire à une réévaluation de l'AMM et à la prise de mesures qui s'imposent comme le retrait d'un produit du marché. » (180) Cela signifie que ces médicaments OTC ont apporté une efficacité et avec sécurité par l'évaluation d'un rapport bénéfice/risque favorable.

Dans les faits, la plupart des produits leaders avec antiseptique pour pharynx sont toujours commercialisés et le sont depuis de nombreuses années. Ils font l'objet d'un suivi, la pharmacovigilance. Cependant, il faut rappeler qu'en termes de SMR et ASMR, seuls les médicaments pour lesquels le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des spécialités remboursées feront l'objet d'une évaluation.

La revue PRESCRIRE défend que les pastilles et collutoire ne sont pas utiles pour la plupart des maux de gorge qui sont majoritairement dus aux virus. Ils sont bénins et auto résolutifs (181,182)

Le manuel MSD qui est le résultat d'une collaboration de centaines d'experts médicaux dans le monde et qui est rédigé par une rédaction indépendante, indique que la prise en charge des pharyngoamygdalites (virale) par le traitement symptomatique se fait essentiellement par des traitements analgésiques, de l'hydratation et du repos. (183) Il peut être noté que les pastilles et les collutoires antiseptiques sans analgésique ne sont pas mentionnés. Ils ne le sont pas n'ont plus dans le VIDAL Recos : « Le traitement antalgique et/ou antipyrétique constitue dans la majorité des cas le seul traitement de l'angine présumée virale » (184) ni dans le collège français des enseignants d'ORL (item 146). (8)

Le but n'est pas de décrédibiliser un marché mais de mieux l'étudier pour le conseiller en situation adéquate afin d'éviter un mésusage et d'éviter des répercussions négatives à court et long terme. D'ailleurs l'automédication est une alternative qu'il sera important de considérer. En effet les soins de premiers recours à l'officine sont indirectement un levier de l'amélioration de l'accessibilité au médecin ainsi qu'une source d'économies pour le système de santé. (185)

NERES partage dans son baromètre de 2022 un rapport sur l'apport que représente l'automédication au contribuable :

- 91,4 millions de visites chez un médecin généraliste qui pourraient être évitées chaque année
- 1,675 million de jours de temps médical qui peuvent être réorientés vers des patients / année
- 16,76 jours de travail de temps médical par médecin généraliste et par an.

Pour apporter plus de réponses concernant le marché de l'avenir du marché de l'OTC, la société de consulting « Smart Pharma Consulting » analyse les impacts des différents acteurs sur le marché de l'OTC : Autorité de Santé, Médecins, Laboratoires, Pharmaciens, assureur et patients.

Les déremboursements des produits semi-éthiques par les autorités de santé et la position plus positive des médecins participent au développement du marché OTC

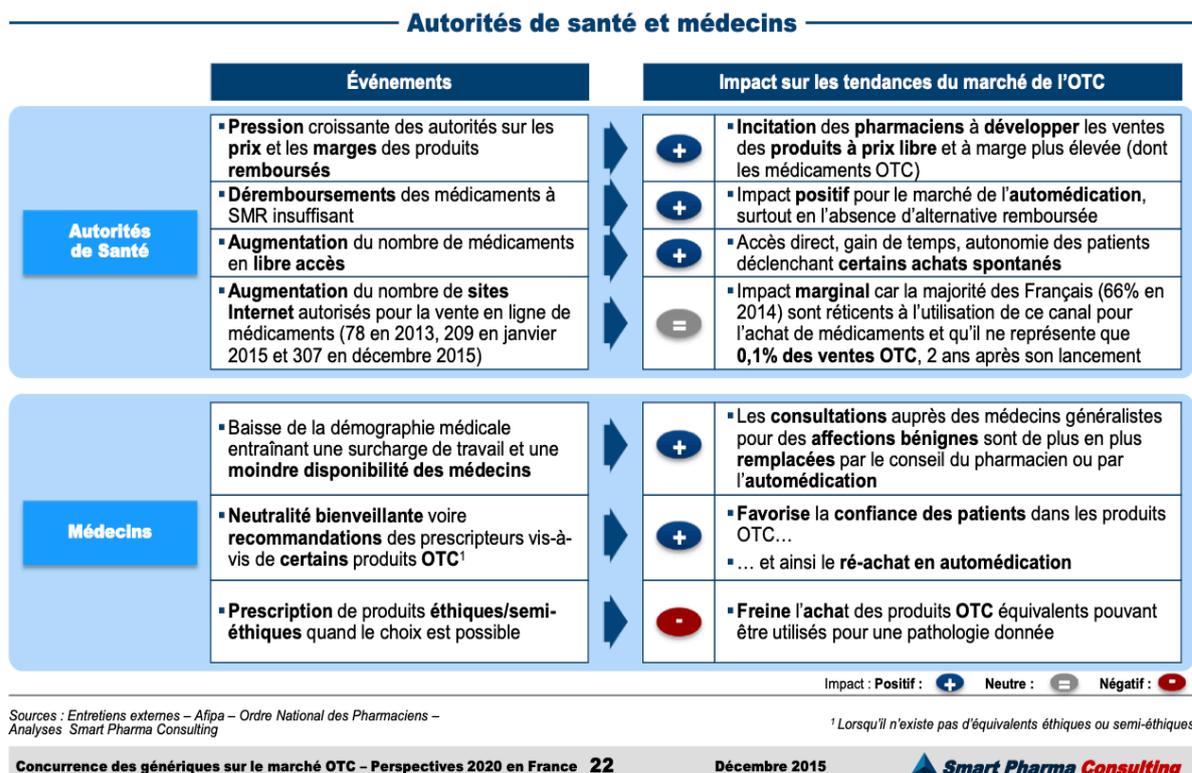


Figure 32 : Les différents acteurs et impact sur la tendance du marché de l'OTC PARTIE 1 (179)

La pression croissante des autorités sur les prix des produits remboursés devrait inciter les pharmaciens à se concentrer davantage sur le développement de l'OTC

Laboratoires, pharmaciens et groupements de pharmaciens

	Événements	Impact sur les tendances du marché de l'OTC
Laboratoires	▪ Maintien / augmentation des actions commerciales à l'officine	➕ ▪ Augmentation des ventes associées de produits remboursés et non remboursés à l'officine
	▪ Légère augmentation du nombre de changements de statut (Rx-to-OTC : twin-track, hybride ou total)	➕ ▪ Augmentation mineure de l' offre produit OTC, incluant certaines molécules à forte notoriété (ex : diosmectite)
	▪ Lobbying des laboratoires OTC (Afipa)	➕ ▪ Lobbying effectué par les laboratoires OTC pour inciter les patients à demander directement conseil à leur pharmacien pour les pathologies bénignes et désengorger ainsi les cabinets médicaux (ex : campagne de communication auprès du grand public)
	▪ Développement des génériques OTC	➕ ▪ Les génériques OTC (surtout ceux en DCI), souvent moins chers, peuvent inciter les patients à davantage accepter de payer leur traitement
Pharmaciens et groupements de pharmaciens	▪ Mise en place de stratégies de développement de l' automédication (politique de prix, merchandising, libre accès, etc.) et de produits à prix libres	➕ ▪ Croissance des ventes des produits à prix libres (OTC, compléments alimentaires, dermo-cosmétique), notamment dans les grandes officines
	▪ Influence et implication grandissantes des groupements de pharmaciens (formation, merchandising, etc.)	➕ ▪ Développement de marques de distributeurs (MDD) proposant en général des premiers prix aux patients mais sur lesquels les pharmaciens bénéficient de marges très attractives

Impact : Positif : ➕ Neutre : = Négatif : ➖

Sources : Entretiens externes – Analyses Smart Pharma Consulting

Concurrence des génériques sur le marché OTC – Perspectives 2020 en France 23

Décembre 2015

 Smart Pharma Consulting

Figure 33 : Les différents acteurs et les impacts sur la tendance du marché de l'OTC PARTIE 2 (179)

Les acteurs principaux de l'offre se projettent dans la même direction : développer l'OTC. Cette perspective est le résultat d'une politique d'économie plus stricte par la sécurité sociale, mais aussi le chemin à prendre pour faire face à la réalité du terrain avec les désert médicaux. Pour les laboratoires, c'est la possibilité de proposer un panel plus large de gammes et de produits complémentaires. Pour les pharmaciens titulaires, le marché de l'OTC permet d'une certaine manière de sécuriser l'avenir et de rester une pharmacie viable dans un contexte de déremboursements et de diminution de marge.

Les pastilles antiseptiques et collutoires antiseptiques seront donc de toute manière sur le devant de la scène étant donné qu'ils font eux aussi partis de l'éventail du marché de l'OTC.

Malgré les efforts des laboratoires et des pharmaciens, le comportement des patients vis-à-vis de l'automédication ne devrait s'améliorer que très progressivement

Assureurs et patients

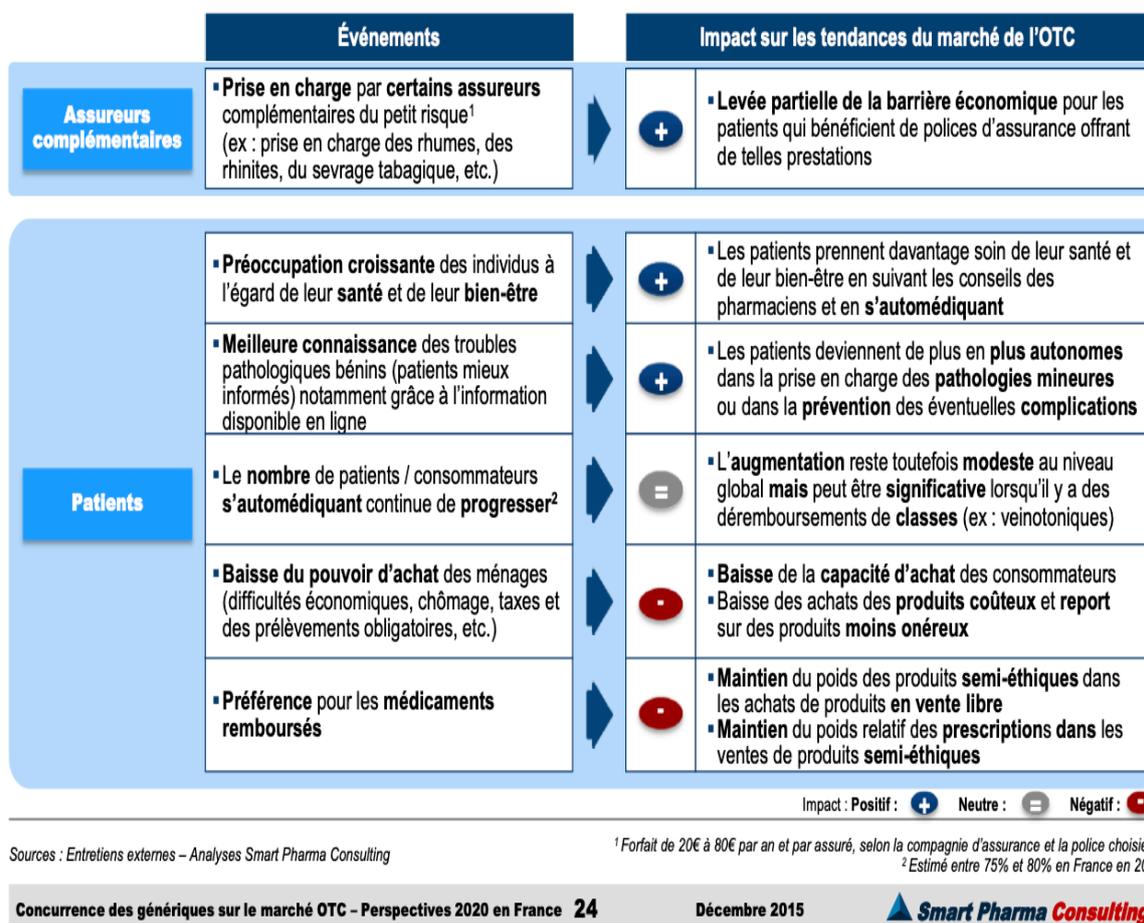


Figure 34 : Les différents acteurs et les impacts sur la tendance du marché de l'OTC PARTIE 3 (179)

La tendance est pour développer et étendre l'usage des médicaments OTC, donc de premier recours. En effet, la France est de faible niveau concernant l'usage des OTC comparé aux pays voisins comme le Royaume unis ou l'Allemagne. En 2018, la part de marché de l'automédication en France est de 12.9 % contre 39.6 % pour la Belgique, 41.9 % pour l'Allemagne et même 51 % pour le Royaume-Uni. La moyenne européenne est de 23.5 %.

Les Français ne sont pas contre l'usage de l'OTC, ils sont plutôt « pour » au vu des obstacles et des difficultés que présente les parcours de soins actuellement (déserts médicaux, temps d'attente allongé, prescriptions restreinte, déremboursement...). Cependant ils placent une

grande confiance aux pharmaciens et aux équipes officinales. Le but est de renforcer cette confiance et de continuer à travailler dans ce sens.

5. Antiseptiques naturels alternatifs ou antiseptique de synthèse

Le naturel n'est pas synonyme d'innocuité et synthétique de nocif. Il faut garder une vigilance sur ces deux notions que tout semble opposer. Et pourtant un constat doit être fait : toutes les molécules qu'elles soient naturelles ou synthétiques sont chimiques par définition. La réglementation REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals), est européenne et elle est entrée en vigueur en 2007. Elle définit qu'une substance naturelle est « telle quelle, non traitée ou traitée uniquement par des moyens manuels mécaniques ou gravitationnels, par dissolution dans l'eau, par flottaison, par extraction par l'eau, par distillation à la vapeur ou par chauffage uniquement pour éliminer l'eau ou est extraite de l'air par un quelconque moyen. » (187)

La chimie analytique permet de purifier et de caractériser les molécules naturelles. Grâce aux connaissances qui s'étoffent de plus en plus sur les structures et les réactivités des molécules naturelles, les scientifiques se sont lancés sur la synthèse de structures absentes dans la nature, dont certaines imitent ou améliorent des propriétés de molécules naturelles. L'usage des produits synthétiques est justifié par l'intérêt économique qu'ils représentent. En effet, le produit naturel nécessite un coût bien plus onéreux que son homologue synthétique. (188) De plus, les molécules synthétiques, améliorées, présentent pour la plupart une efficacité plus robuste et à dose plus faible.

En définitive, ce qui fait qu'une substance chimique est bonne ou mauvaise pour la santé n'est pas son origine naturelle ou artificielle, mais sa nature et la quantité consommée.

Les produits de premiers recours pour la prise en charge des maux de gorge naturels sont finalement plus simples, en termes de composition, car ils sont utilisés en étant parmi le tout de la plante et pas en actif moléculaire individuel. En ce sens, les produits de premiers recours d'origine naturelles sont moins concentrés en antiseptiques que les médicaments OTC conventionnels tel que Strepsil®, Humex® etc.

En tenant compte des effets des antiseptiques à court et long terme, de la balance bénéfice risque, du penchant auto résolutif de l'angine ou pharyngite virale, ne vaudrait-il pas mieux privilégier les produits alternatifs naturels aux médicaments de premiers recours conventionnels tout en prenant, bien sûr, en considération le terrain allergique du patient, ses comorbidités et contre-indication ? C'est une question qui se pose. Il serait souhaitable qu'à l'avenir des études se fasse dans cette direction.

En effet, on peut voir qu'au niveau de la réglementation AFNOR, pour statuer sur une molécule en tant qu'antiseptique les essais sont fait sur des bactéries telles que *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* mais la bactérie la plus en cause dans les pharyngoamygdalites est *Streptococcus pyogenes* (SGA). Une utilisation non maîtrisée (temps d'usage prolongé) des antiseptiques et trop régulière fait craindre une sélection de germes résistants.

Le marché propose un panel de pastilles et collutoires avec une combinaison de plantes ayant des propriétés adoucissantes, hydratantes, antiseptiques et neutralisantes. Ils sont par leur composition, moins agressifs que les pastilles allopathique chimiques beaucoup plus concentrés en antiseptiques.

Mais le problème, c'est la pertinence d'usage de ces antiseptiques. Sont-ils finalement si nécessaires pour la prise en charge des maux de gorge ?

Les recommandations ne l'explicitent pas, seul l'effet engendré par la succion serait bénéfique. Au vu de ces résultats et de tous les biais qui impacte la sensation d'efficacité, des études scientifiques à initier dans ce sens serait appréciable : l'usage de produits avec antiseptiques contre l'usage de produits sans antiseptiques pour la prise en charge des maux de gorge aigus.

6. Conclusion

« Il est important de ne pas restreindre les réflexions sur l'antibiorésistance uniquement à l'utilisation des antibiotiques. Notamment, l'utilisation immodérée des désinfectants et biocides, y compris par les particuliers, pourrait participer à la sélection croisée des résistances » *Extrait du Rapport Carlet. (189)*

La problématique de résistance aux antibiotiques est un phénomène aujourd'hui considéré par les décideurs, et les professionnels de santé et qui est, de plus, grandement communiqué envers le grand public.

En effet, ce phénomène de résistance, qui n'est pourtant pas nouveau, deviendrait un réel problème, car cela entraînerait des impasses thérapeutiques en 2050. Il redeviendrait la première cause de mortalité contre seulement 2 % aujourd'hui. (190)

La problématique de résistance aux antiseptiques est cependant restée peu traitée, voire ignorée. Dans nos sociétés actuelles ultra aseptisées, d'autant plus depuis la pandémie Covid-19, des questions commencent à émerger. Depuis des années, les antiseptiques sont proposés à la vente sous forme de pastilles, de collutoire et de bains de bouche pour traiter les maux buccaux et de gorge. Les données de consommation montrent que les antiseptiques sont des produits qui font partie du quotidien des Français dans la prise en charge des maux de gorge.

Alors que les causes des angines et maux de gorge sont majoritairement d'origine virale, la consommation des antiseptiques topiques ne cesse d'augmenter. La pertinence de leur usage se pose et en ce sens nous amène à investiguer leurs bénéfices et leurs risques. Par les différentes études réalisées, on peut souligner le fait qu'ils permettent un soulagement temporaire des symptômes en réduisant la présence de bactéries dans la gorge, ce qui peut aider à diminuer l'inflammation et donc la douleur. Cependant, une continuation de ces études serait appréciable pour préciser davantage leur efficacité contre les virus, car aux concentrations proposées, ils seraient finalement peu efficaces. De plus, les pastilles sont souvent le résultat d'un mélange de principes actifs avec notamment des anesthésiants comme la lidocaïne ou la tétracaïne. Il est alors difficile de juger l'imputabilité bénéfique des antiseptiques. C'est donc finalement une question qui reste encore assez floue pour un marché important.

Pour appuyer cette demande, il paraît important de rappeler que les antiseptiques ont des effets indésirables. En effet, il s'agit de perturbations de la flore buccale, d'effets cytotoxiques, d'assèchement et de résistances, entre autres. Des effets indésirables qu'il faut prendre en compte d'autant plus car ils sont portés par des produits disponibles en libre accès. Mais alors quelles alternatives proposer ? De nombreux produits composés de plantes ou issus de plantes existent. Moins concentrés en antiseptiques et moins irritants dans leur composition, ces produits peuvent être proposés en tenant compte du potentiel terrain allergique. Le phénomène de succion est de toute manière le levier d'un effet anti inflammatoire en entraînant un apport en salive plus abondant.

De plus, tous ces produits disponibles en libre accès sont sujets à de la publicité. Par le marketing et différents moyens employés, certains produits se démarquent et restent en tête de liste des ventes. L'impact de la publicité est indéniable sur les consommations, même si les études montrent aussi que le conseil officinal garde toute son importance.

Les antiseptiques topiques étant souvent utilisés à tort, le rôle des équipes officinales est de recentraliser le conseil scientifique et clinique dans leur approche commerciale. Cela permet de renforcer le statut de soignant et la confiance auprès des consommateurs, mais aussi d'apporter à long terme un résultat bénéfique en termes de santé publique. Les Français sont prêts à adopter le réflexe d'automédication avec l'accompagnement du pharmacien, tout en aspirant à une santé basée de plus en plus sur la prévention.

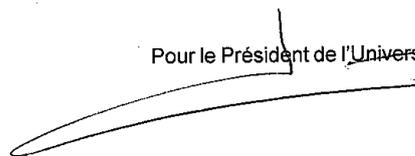
Le Président de la thèse,
Nom : Hans-Martin SPÄTH

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **23 FEV. 2024**
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



BIBLIOGRAPHIE

1. Sanvanson P. Painful Swallowing. In: Bardan E, Shaker R, éditeurs. Gastrointestinal Motility Disorders: A Point of Care Clinical Guide [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 4 déc 2023]. p. 235-7. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-59352-4_20
2. Sykes EA, Wu V, Beyea MM, Simpson MTW, Beyea JA. Pharyngite. Can Fam Physician. avr 2020;66(4):e119-26.
3. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Laryngite - Troubles du nez, de la gorge et de l'oreille. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-nez,-de-la-gorge-et-de-l%E2%80%99oreille/troubles-laryng%C3%A9s/laryngite>
4. Angine | AP-HM [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Disponible sur: <http://fr.ap-hm.fr/site/orl-pediatrique/pathologies/pharynx/angine>
5. Tonsils | SEER Training [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Disponible sur: <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/lymphatic/components/tonsils.html>
6. Reconnaître une angine [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/vaucluse/assure/sante/themes/angine/definition-symptomes-diagnostic>
7. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Gorge - Troubles du nez, de la gorge et de l'oreille. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-nez,-de-la-gorge-et-de-l%E2%80%99oreille/biologie-de-l-oreille-du-nez-et-de-la-gorge/gorge>
8. ©Collège Français d'ORL & CCF. Item 146- UE6 Angines de l'adulte et de l'enfant et rhinopharyngites de l'enfant [Internet]. 2017 déc p. 36. Report No.: 146. Disponible sur: <https://campusorl.fr/wp-content/uploads/2017/12/Item-146-Angines-de-l%E2%80%99adulte-et-de-l%E2%80%99enfant-et-rhinopharyngites-de-l%E2%80%99enfant.pdf>
9. Langella P. Le biofilm dentaire et l'équilibre du microbiote oral: des concepts majeurs pour le maintien de la santé buccale.
10. Jean-Pierre H, Montpellier C. Bactéries pathogènes et environnement.
11. Flores commensales des voies aériennes supérieures [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/flores-commensales-voies-aerienne-superieures/>

12. Coloration de Gram [Internet]. Sous le microscope. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://souslemicroscope.com/coloration-de-gram/>
13. L'ETUDIANT. Structure et anatomie fonctionnelle des bactéries [Internet]. p. 57. Report No.: 1er cours 2eme chir-dent. Disponible sur: https://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/dent2an19_microbio-structure_bacterienne.pdf
14. santé I. infosante.be. [cité 10 déc 2023]. Inflammation de la gorge (pharyngite) et des amygdales (angine) chez l'enfant · Info santé. Disponible sur: <https://www.infosante.be/guides/inflammation-de-la-gorge-et-des-amygdales-chez-l-enfant>
15. Le mal de gorge et ses causes [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/vaucluse/assure/sante/themes/mal-gorge/definition-causes>
16. Matthews D, Adegoke O, Shephard A. Bactericidal activity of hexylresorcinol lozenges against oropharyngeal organisms associated with acute sore throat. BMC Res Notes. 24 févr 2020;13:99.
17. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Infection de la gorge - Troubles du nez, de la gorge et de l'oreille. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-nez,-de-la-gorge-et-de-l%E2%80%99oreille/troubles-de-la-bouche-et-de-la-gorge/pharyngo-amygdalite>
18. Symptômes et traitements pour une angine - MMT Santé [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.mmt-fr.org/maladies-virales/angine/>
19. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Infections streptococciques - Infections. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bact%C3%A9riennes-bact%C3%A9ries-gram-positives/infections-streptococciques>
20. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 10 déc 2023]. Streptocoques A et B. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/streptocoques-b>
21. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Argumentaire. Med Mal Infect. déc 2005;35(12):578-618.
22. FRON JB. RecoMédicales. 2020 [cité 10 déc 2023]. Angine. Disponible sur: <https://recomedicales.fr/recommandations/angine/>
23. Dr GAZZAH Mounir. ANGINES Diagnostic et traitement. 2022;20.

24. Alexandre J, Balian A, Bensoussan L, Chaïb A, Gridel G, Kinugawa K, et al. Angine. Le tout en un révisions IFSI. 2009;1091-4.
25. Kharoubi S. À propos d'une forme rare à Klebsiella pneumoniae et revue générale
26. Test rapide d'orientation diagnostique (Trod) de l'angine [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/vaucluse/medecin/exercice-liberal/memos/pathologies-ori/depistage-prevention/test-diagnostic-rapide-trod-angine>
27. Maux de gorge: pas de prise systématique d'antibiotiques – SWICA [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.swica.ch/fr/prive/sante/monde-de-la-sante/conseils-sante/active/maux-de-gorge>
28. M.96 - TROD angine fiche mémo pharmacien [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.demarchequalityoffice.fr/outils/m.96-trod-angine-fiche-memo-pharmacien>
29. MedG) V (admin. MedG. 2018 [cité 10 déc 2023]. Angine à SGA. Disponible sur: <https://www.medg.fr/angine-a-sga/>
30. ANSM [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Actualité - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>
31. Mal de gorge : que faire ? [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/vaucluse/assure/sante/themes/mal-gorge/que-faire-consultation-medicale>
32. Hepler & Strand. La+pharmacothérapie,+une+approche+centrée+sur+le+patient.jpg (1024×768) [Internet]. 1990. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/12750000/77/images/3/La+pharmacothe%C3%A9rapie%2C+une+approche+centr%C3%A9e+sur+le+patient.jpg>
33. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 déc 2023]. Choix et durée de l'antibiothérapie : Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'adulte. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722790/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-rhinopharyngite-aigue-et-angine-aigue-de-l-adulte
34. Planet-Vie [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Antiseptiques, antibiotiques, désinfectants : quelles différences ? Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/bacteriologie/antiseptiques-antibiotiques-desinfectants-quelles>

35. VIDAL [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Qu'est-ce qu'un antibiotique ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi.html>
36. Pujol M, Morel C, Freymuth F. Action de divers antiseptiques sur quelques bactéries hospitalières. Médecine et Maladies Infectieuses. 1 mars 1972;2(3):105-16.
37. Catherine Dupeyron. Antisepsie et désinfection · devsante.org [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/antisepsie-et-desinfection/>
38. Mammette A. Virologie médicale. Presses Universitaires Lyon; 2002. 804 p.
39. Sautour M, Mathieu G, Delcourt A, Divies C, Bensoussan M. Action de la chlorhexidine sur l'expression de la virulence de Candida albicans. Cryptogamie Mycologie. 1 juill 1999;20(3):179-88.
40. William A. Rutala, Ph.D., MPH, David J. Weber, MD, MPH, Comité consultatif sur les pratiques de contrôle des infections dans les soins de santé (HICPAC). Efficacité | Directives de désinfection et de stérilisation | Bibliothèque de lignes directrices | Contrôle des infections | CDC [Internet]. 2019 [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/efficacy.html>
41. Pastilles Drill maux de gorge | Drill [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.drill.fr/>
42. Accueil - Strepils [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.strepils.fr/>
43. Alodont gamme - Tous les produits de la gamme alodont [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: <https://alodontgamme.com/>
44. Evaluation des médicaments 2022 - data.gouv.fr [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/evaluation-des-medicaments-2022/>
45. Mohammadi Z. Chlorhexidine gluconate, its properties and applications in endodontics. Iran Endod J. 2008;2(4):113-25.
46. Xavier Gruffat. Chlorhexidine | Creapharma [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/medicaments-sommaire/chlorhexidine>
47. Piñol MM. Parlons un peu plus de la chlorhexidine [Internet]. Laboratorios KIN. 2020 [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.kin.es/fr/hablemos-un-poco-mas-de-la->

[clorhexidina/](#)

48. Michel C, Salvatico S, Belkhef H, Haddioui L, Roques C. Activity of Drill® lozenges on the main microorganisms responsible for upper respiratory tract infections. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. sept 2013;130(4):189-93.
49. VIDAL [Internet]. 2013. Benzalkonium chlorure: substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/benzalkonium-chlorure-525.html>
50. Merchel Piovesan Pereira B, Tagkopoulos I. Benzalkonium Chlorides: Uses, Regulatory Status, and Microbial Resistance. *Applied and Environmental Microbiology*. 17 juin 2019;85(13):e00377-19.
51. Basketter DA, Marriott M, Gilmour NJ, White IR. Strong irritants masquerading as skin allergens: the case of benzalkonium chloride. *Contact Dermatitis*. 2004;50(4):213-7.
52. Chlorure de benzalkonium. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Chlorure_de_benzalkonium&oldid=208521109
53. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6th ed. London: Pharmaceutical press; 2009.
54. Pharmacologie de l'hexétidine - Ingrédient actif - RxReasoner [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.rxreasoner.com/substances/hexetidine/pharmacology>
55. Hexetidine, mixture of stereoisomers | 141-94-6 [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: <http://www.sigmaaldrich.com/>
56. Analyse des propriétés antivirales de l'Hexoral in vitro contre certains virus causant des infections respiratoires aiguës et l'herpès. – Aertzeverlag medinfo AG [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.medinfo-verlag.ch/analyse-des-proprietes-antivirales-de-l%E2%80%8Ahexoral-in-vitro-contre-certains-virus-causant-des-infections-respiratoires-aigues-et-l%E2%80%8Aherpes/>
57. Mao X, Auer DL, Buchalla W, Hiller KA, Maisch T, Hellwig E, et al. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. août 2020 [cité 19 déc 2023];64(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7526810/>
58. K N, K V S, Shihab K K M. A Review on Cetylpyridinium Chloride. *Int J Res Rev*. 3

mai 2021;8(4):439-45.

59. Zarei A, Bagheri sadeghi H, Abedin S. Selective Cloud Point Extraction for the Spectrophotometric Determination of Cetylpyridinium Chloride in Pharmaceutical Formulations. Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR. 11 févr 2013;12:671-7.
60. Steyer A, Marušić M, Kolenc M, Triglav T. A Throat Lozenges with Fixed Combination of Cetylpyridinium Chloride and Benzylamine Hydrochloride Has Direct Virucidal Effect on SARS-CoV-2. COVID. oct 2021;1(2):435-46.
61. VIDAL [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Hexamidine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/hexamidine-1771.html>
62. Hexamidine. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hexamidine&oldid=210464648>
63. Parisi N, Matts PJ, Lever R, Hadgraft J, Lane ME. Hexamidine salts – applications in skin health and personal care products. International Journal of Cosmetic Science. 2017;39(4):361-5.
64. Dr Aly Abbara. Les antiseptiques : classification et caractéristiques [Internet]. 2023 [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: https://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/hygiene/antiseptiques_classification_caracteristiques.html
65. VIDAL [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Bictotymol : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bictotymol-3765.html>
66. Karpova E, Giacomelli L, Tumietto F. Role of bictotymol-based products in the treatment of infectious sore throat.
67. Bictotymol. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bictotymol&oldid=199556000>
68. Secrétariat Général de la Commission de la Transparence. AVIS DE LA COMMISSION [Internet]. 2004 déc p. 6. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032069.pdf>
69. German-Fattal M. Activité antibactérienne d'un chlorothymol : Le bictotymol. Médecine et Maladies Infectieuses. 1 août 1987;17(8):477-82.
70. documedis.ch [Internet]. 2021 [cité 19 déc 2023]. Disponible sur:

<https://documedis.hcisolutions.ch/2020-01/app/product/1220723-strepsils-cpr-sucer-fraise/mpro>

71. PubChem. Amylmetacresol [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14759>
72. 2,4-Dichlorobenzyl alcohol. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=2,4-Dichlorobenzyl_alcohol&oldid=1089106494
73. Weckmann G, Hauptmann-Voß A, Baumeister SE, et al. Minerva Website. 2018 [cité 19 déc 2023]. Minerva - Quelle est la place des pastilles à sucer en cas de mal de gorge aigu ? Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Analysis/572#ref>
74. Matthews D, Atkinson R, Shephard A. Spectrum of bactericidal action of amylmetacresol/2,4-dichlorobenzyl alcohol lozenges against oropharyngeal organisms implicated in pharyngitis. International Journal of General Medicine. 28 nov 2018;11:451-6.
75. Tousignant J, Giard F. Les antiseptiques topiques. Can Fam Physician. févr 1993;39:381-5.
76. Fonzo-Christe DC, Guignard DB. Désinfectants et antiseptiques. 6 déc 2012;51.
77. R. Cohen, CHI, Créteil, D. Lesaffre, CHI, Créteil, J.D. Cavallo, hôpital d'instruction, des armées Bégin, Saint-Mandé. L'antiseptie en pédiatrie: pourquoi, quand, comment ? [Internet]. 2008 avr. (Médecine & enfance-Rubrique infectiologie). Disponible sur: <https://www.infovac.fr/docman/649-l-antiseptie-en-pediatrie-pourquoi-quand-comment/file>
78. Laurence Badrikian, Véra Boïko-Alaux. GUIDE D'UTILISATION DES ANTISEPTIQUES [Internet]. CHU de Clermont-Ferrand; 2006 mai p. 52. (L'ANTISEPTOGUIDE - 3e édition). Disponible sur: https://www.cpias-auvergnerhonealpes.fr/Doc_Reco/guides/antiseptoguide.pdf
79. Carencio P. Antibiorésistance et biocides. juin 2017;(7):9.
80. Tuberculose. Agent pathogène - Base de données EFICATT - INRS [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Tuberculose
81. Placet-Thomazeau M. Le bon usage des antiseptiques - Groupe de Travail CCLIN Sud - Ouest. juin 2001;(Version 1):58.

82. Infirmiers.com [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Antiseptiques et résistances bactériennes : y a-t-il péril en la demeure ? Disponible sur: <https://www.infirmiers.com/formation-professionnelle/antiseptiques-et-resistances-bacteriennes-y-t-il-peril-en-la-demeure>
83. Roux A, Ghigo JM. Les biofilms bactériens. *bavf*. 2006;159(3):261-8.
84. Pasteur research pasteur fr-Institut. Résistance aux agents antimicrobiens [Internet]. Research. Disponible sur: https://research.pasteur.fr/fr/program_project/antimicrobial-resistance/
85. Des actions de prévention et communication [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/article/des-actions-de-prevention-et-communication>
86. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit- HUMEX MAL DE GORGE, collutoire, flacon pressurisé [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62302190&typedoc=R&ref=R0169489.htm>
87. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ANGI-SPRAY MAL DE GORGE CHLORHEXIDINE/LIDOCAÏNE, collutoire - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67056159&typedoc=R>
88. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CETYLPYRIDINIUM / LYSOZYME BIOGARAN CONSEIL 1,5 mg/20 mg SANS SUCRE, comprimé à sucer édulcoré au sorbitol et à la saccharine - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 20 déc 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67175398&typedoc=R>
89. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - COLLUDOL, solution pour pulvérisation buccale en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2021 [cité 20 déc 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61995489&typedoc=R>
90. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - AMYLMETACRESOL/ALCOOL DICHLOROBENZYLIQUE BIOGARAN CONSEIL 0,6 mg/1,2 mg MIEL ET CITRON, pastille édulcorée à la saccharine sodique, au maltitol et à l'isomalt - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 20 déc 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66166122&typedoc=R>
91. Kanjevac T, Sekulic M, Radovic M, Vlaskovic A, Acovic A, Zdravkovic D, et al.

- Cytotoxic effects of three different oral antiseptic solutions on epithelial cells of buccal mucosa. Mediterranean Journal of Biosciences. 23 juin 2017;1(5):192-6.
92. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about rare but serious allergic reactions with the skin antiseptic chlorhexidine gluconate. FDA [Internet]. 18 juin 2019 [cité 21 déc 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-about-rare-serious-allergic-reactions-skin-antiseptic>
 93. ANSM [Internet]. [cité 21 déc 2023]. Actualité - Chlorhexidine : attention au risque de réaction allergique immédiate grave. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/chlorhexidine-attention-au-risque-de-reaction-allergique-immEDIATE-grave>
 94. Le Seac'h A, Castagna J, Chantran Y, Kurihara F, Amsler E, Soria A, et al. Occurrence of immediate and delayed hypersensitivity to hexamidine. Contact Dermatitis. 2021;85(5):580-2.
 95. Mulaj RR, Mühlstädt M, Barouti N. Antisepsie des plaies : quand et quoi ? Revue Médicale Suisse. 2015
 96. VIDAL [Internet]. [cité 21 déc 2023]. Chlorhexidine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/chlorhexidine-921.html>
 97. ISO [Internet]. 2020 [cité 21 déc 2023]. AFNOR. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/member/1738.html>
 98. Afnor EDITIONS [Internet]. [cité 21 déc 2023]. NF EN 1040. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-1040/antiseptiques-et-desinfectants-chimiques-essai-quantitatif-de-suspension-po/fa139438/760>
 99. Placet-Thomazeau M. Groupe de Travail CCLIN Sud - Ouest. 2001;58.
 100. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=R02
 101. Alain BRIAND, Sandrine CHAMBARETAUD. Des médicaments à prescription facultative à l'automédication [Internet]. 2001 Février p. 49. (Série ETUDES- Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques (DREES)). Report No.: 10. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-11/Document%20de%20travail%20-%20etudes%20n%C2%B0%2010%20-%20f%C3%A9vrier%202001.pdf>
 102. Se soigner avec l'automédication [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Disponible sur:

<https://www.ameli.fr/hauts-de-seine/assure/sante/medicaments/utiliser-recycler-medicaments/automedication>

103. VIDAL [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Prescription et délivrance des médicaments : médicaments non soumis à prescription. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/prescription-et-delivrance-des-medicaments-medicaments-non-soumis-a-prescription-id16107.html>
104. Article R4235-48 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. 2004. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703
105. VIDAL [Internet]. [cité 24 déc 2023]. La phytothérapie dans le traitement des maux de gorge. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/nez-gorge-oreilles/angine-mal-gorge-adulte/phytotherapie-plantes.html>
106. Létard JC, Canard JM, Costil V, Dalbiès P, Grunberg B, Lapuelle J, et al. Phytothérapie – Principes généraux. *Hegel*. 2015;1(1):29-35.
107. VIDAL [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Bouillon-blanc - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/bouillon-blanc-verbascum-thapsus.html>
108. VIDAL [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Guimauve - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/guimauve-althaea-officinalis.html>
109. VIDAL [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Sauge officinale - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/sauge-officinale-salvia-officinalis.html>
110. Pastorino G, Cornara L, Soares S, Rodrigues F, Oliveira MBPP. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother Res*. déc 2018;32(12):2323-39.
111. Tisane de réglisse | Creapharma [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/tisane-de-reglisse.htm>
112. Proxim [Internet]. Réglisse. Disponible sur: <https://www.groupeproxim.ca/fr/article/produits-de-sante-naturels/reglisse>
113. Sánchez M, Ureña-Vacas I, González-Burgos E, Divakar PK, Gómez-Serranillos MP. The Genus *Cetraria* s. str.—A Review of Its Botany, Phytochemistry, Traditional Uses and Pharmacology. *Molecules*. janv 2022;27(15):4990.

114. Icelandic moss lozenges in the prevention or treatment of oral mucosa irritation and dried out throat mucosa | Cochrane Library [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00139139/full?highlightAbstract=sore%7Cthroat%7Cplant>
115. Nawrot J, Gornowicz-Porowska J, Budzianowski J, Nowak G, Schroeder G, Kurczewska J. Medicinal Herbs in the Relief of Neurological, Cardiovascular, and Respiratory Symptoms after COVID-19 Infection A Literature Review. *Cells*. janv 2022;11(12):1897.
116. VIDAL [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Échinacées - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/echinacees-echinacea-angustifolia.html>
117. Weishaupt R, Buchkov A, Kolev E, Klein P, Schoop R. Reduction of Viral Load in Patients with Acute Sore Throats: Results from an Observational Clinical Trial with Echinacea/Salvia Lozenges: Reduktion der Viruslast bei Patienten mit akuten Halsschmerzen: Ergebnisse einer klinischen Beobachtungsstudie mit *Echinacea/Salvia*-Lutschtabletten. *Complementary Medicine Research*. 8 mars 2023;30(4):299-306.
118. Echinacea/sage or chlorhexidine/lidocaine for treating acute sore throats: a randomized double-blind trial | Cochrane Library [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00722771/full?highlightAbstract=echinacea%7Csore%7Cthroat%7Ce%7Cechinacea>
119. Eucalyptus (*Eucalyptus globulus*) | Creapharma [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/eucalyptus.htm>
120. Mulyaningsih S, Sporer F, Reichling J, Wink M. Antibacterial activity of essential oils from Eucalyptus and of selected components against multidrug-resistant bacterial pathogens. *Pharmaceutical Biology*. 1 sept 2011;49(9):893-9.
121. Effect of eucalyptus vapor on hoarseness and sore throat following intubation after coronary artery bypass surgery - Record details - Embase [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Disponible sur: <https://www-embase-com.docelec.univ-lyon1.fr/records?subaction=viewrecord&id=L621156145>
122. VIDAL [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Eucalyptus: substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/eucalyptus-1435.html>
123. Zorzan M, Zucca P, Collazuol D, Peddio S, Rescigno A, Pezzani R. *Sisymbrium officinale*, the Plant of Singers: A Review of Its Properties and Uses. *Planta Med*. mars 2020;86(5):307-11.

124. Bottaro G, Mazzola G, Gulino A, Di Forti F. Efficacy of gummy lozenges containing Erysimum as ancillary treatment in children with sore throat. *Minerva Pediatr* [Internet]. déc 2019 [cité 24 déc 2023];71(6). Disponible sur: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R15Y2019N06A0505>
125. Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytotherapy Research*. 2003;17(4):299-305.
126. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed*. mai 2013;3(5):337-52.
127. Dirjomuljono M, Kristyono I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D. Symptomatic treatment of acute tonsillo-pharyngitis patients with a combination of *Nigella sativa* and *Phyllanthus niruri* extract. *Int J Clin Pharmacol Ther*. juin 2008;46(6):295-306.
128. Xavier Gruffat (pharmacien). Citron (Citrus limon) | Creapharma [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/citron.htm>
129. Chhikara N, Kour R, Jaglan S, Gupta P, Gat Y, Panghal A. Citrus medica: nutritional, phytochemical composition and health benefits – a review. *Food Funct*. 25 avr 2018;9(4):1978-92.
130. Salh M.M., Saeed S.M., Alla W.M.A., Saad M.F., Ali M.M., Elaziz M.S.A., et al. Antimicrobial Activity of Citrus limon Juice Extracts against *Streptococcus pyogenes* Isolated from Sore Throat Patients in Jeddah City-Saudi Arabia - Record details - Embase [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www-embase-com.docelec.univ-lyon1.fr/records?subaction=viewrecord&id=L2024667733>
131. Rajai N., Aryaeefar M., Pishgooie A.H., Moeini V., Movahedi A. Effect of Gargling with Honey and Lemon Water on Cough, Sore Throat, and Hoarseness Following Endotracheal Extubation: A Clinical Trial Study - Record details - Embase [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www-embase-com.docelec.univ-lyon1.fr/records?subaction=viewrecord&id=L2016786760>
132. Has I.M., Teleky B.-E., Szabo K., Simon E., Ranga F., Diaconeasa Z.M., et al. Bioactive Potential of Elderberry (*Sambucus nigra* L.): Antioxidant, Antimicrobial Activity, Bioaccessibility and Prebiotic Potential - Record details - Embase [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www-embase-com.docelec.univ-lyon1.fr/records?subaction=viewrecord&id=L641028815>
133. Porter RS, Bode RF. A Review of the Antiviral Properties of Black Elder (*Sambucus nigra* L.) Products. *Phytotherapy Research*. 2017;31(4):533-54.

134. VIDAL [Internet]. Bureau noir - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/sureau-noir-sambucus-nigra.html>
135. Arora D, Rani A, Sharma A. A review on phytochemistry and ethnopharmacological aspects of genus *Calendula*. *Pharmacogn Rev.* 2013;7(14):179-87.
136. Efstratiou E, Hussain AI, Nigam PS, Moore JE, Ayub MA, Rao JR. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis* petal extracts against fungi, as well as Gram-negative and Gram-positive clinical pathogens. *Complementary Therapies in Clinical Practice.* 1 août 2012;18(3):173-6.
137. Kayser O, Kolodziej H. Antibacterial Activity of Extracts and Constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Planta Med.* déc 1997;63(6):508-10.
138. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine.* mars 2011;18(5):384-6.
139. *Pelargonii radix* - phytothérapie | Agence européenne des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/pelargonii-radix#overview-section>
140. *Pelargonium* (*Pelargonium sidoides*) | Creapharma [Internet]. [cité 25 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/pelargonium.htm>
141. Salehi B, Mishra AP, Shukla I, Sharifi-Rad M, Contreras MDM, Segura-Carretero A, et al. Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. *Phytotherapy Research.* sept 2018;32(9):1688-706.
142. VIDAL [Internet]. [cité 25 déc 2023]. Thym - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/thym-thymus-vulgaris.html>
143. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). *Phytother Res.* août 2006;20(8):619-33.
144. Menthe poivrée (*Mentha x piperita*) | Creapharma [Internet]. [cité 25 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/menthe.htm>
145. VIDAL [Internet]. [cité 25 déc 2023]. Menthe poivrée - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/menthe-poivree-mentha-piperita.html>
146. Selles SMA, Kouidri M, Belhamiti BT, Ait Amrane A. Chemical composition, in-vitro

- antibacterial and antioxidant activities of *Syzygium aromaticum* essential oil. *Food Measure*. 1 août 2020;14(4):2352-8
147. Bhowmik D, Kumar* KPS, Yadav A, Srivastava S, Paswan S, Dutta A sankar. Recent Trends in Indian Traditional Herbs *Syzygium Aromaticum* and its Health Benefits. *J Pharmacogn Phytochem*. 2012;1(1):13-22.
 148. Mbaveng AT, Kuete V. Chapter 29 - *Syzygium aromaticum*. In: Kuete V, éditeur. *Medicinal Spices and Vegetables from Africa* [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 25 déc 2023]. p. 611-25. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128092866000297>
 149. Cleveland Clinic [Internet]. [cité 25 déc 2023]. Do Cloves Have Health Benefits? Disponible sur: <https://health.clevelandclinic.org/benefits-of-cloves>
 150. Asma saqib. Antimicrobial Activity of Apple Cider Vinegar. *Mapana Journal of Sciences*. 2017;16(2):11-5.
 151. Bownik A, Stępniewska Z. Ectoine as a promising protective agent in humans and animals. *Arh Hig Rada Toksikol*. 1 déc 2016;67(4):260-5.
 152. Graf R, Anzali S, Buenger J, Pfluecker F, Driller H. The multifunctional role of ectoine as a natural cell protectant. *Clin Dermatol*. 2008;26(4):326-33.
 153. Dao VA, Overhagen S, Bilstein A, Kolot C, Sonnemann U, Mösges R. Ectoine lozenges in the treatment of acute viral pharyngitis: a prospective, active-controlled clinical study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1 mars 2019;276(3):775-83.
 154. Kapoor K, Wilhelm D, Neumeister C, Götz MR, Schwantes U, Bleckert G, et al. Treatment of Oropharyngeal Symptoms: A Prospective, Single-Dose, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Open Access Journal of Clinical Trials*. 1 janv 2022;14:11-23.
 155. Honey: MedlinePlus Supplements [Internet]. 2023 [cité 25 déc 2023]. Disponible sur: <https://medlineplus.gov/druginfo/natural/738.html>
 156. Kwakman PHS, Velde AA te, de Boer L, Speijer D, Christina Vandebroucke-Grauls MJ, Zaat SAJ. How honey kills bacteria. *The FASEB Journal*. 2010;24(7):2576-82.
 157. Titinchi F, Morkel J, Ranchod S. Treatment of postoperative sore throat after endotracheal intubation in third molar surgery. *International Dentistry-African Edition*. 1 nov 2014
 158. Przybyłek I, Karpiński TM. Antibacterial Properties of Propolis. *Molecules*. Janv

2019;24(11):2047.

159. Ouadjir T. Propolis : production, composition, propriétés biologiques et utilisation [Internet]. Université Mouloud Mammeri; 2021 [cité 25 déc 2023]. Disponible sur: <https://dspace.ummto.dz/handle/ummto/18271>
160. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 25 déc 2023]. Les médicaments homéopathiques. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
161. Henri Lernout. Homéopathie et biothérapie. 124 maladies en fiches cliniques - Tome II. 1989.
162. Chemouny B. Le Guide de l'homéopathie: Nouvelle édition. Odile Jacob; 2008. 835 p.
163. Léon Vannier. Précis de thérapeutique homéopathique. 1993. (Collection initiales).
164. gouvernement.fr [Internet]. [cité 25 déc 2023]. Déremboursement des médicaments homéopathiques. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/actualite/deremboursement-des-medicaments-homeopathiques>
165. HOMÉOGÈNE®9, comprimé homéopathique | Boiron [Internet]. [cité 25 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.boiron.fr/nos-produits/nos-medicaments/homeogene-9>
166. Patricia Siwek. adsp n° 27 - Médicament et santé publique [Internet]. [cité 25 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/adsp?clef=49>
167. NERES association. Baromètre 2022 des produits de santé et de prévention de premier recours en pharmacie [Internet]. 2023 janv. Disponible sur: <https://neres.fr/wp-content/uploads/2023/01/Barometre-2022.pdf>
168. AFIPA. AUTOMEDICATION : QU'EN PENSENT LES FRANÇAIS ? [Internet]. 2019 juill. Disponible sur: https://neres.fr/wp-content/uploads/2019/07/CP_Harris.pdf
169. ANSM. Déclaration des ventes de médicaments [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/02/15/20220215-declaration-ventes-annuelles-2021-medicaments-notice.pdf>
170. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. 2009. Un marché légèrement enrouté. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/industrie/un-marche-legerement-enroue>

171. Thomas BRIER, Mathilde DREYFUS, Angélique NAZON, Déborah Wallet-Wodka. Les déterminants à l'achat de médicaments d'automédication. Disponible sur: <https://neres.fr/wp-content/uploads/2012/04/Les-determinants-a-achat-de-medicaments-automedication.pdf>
172. Marché du médicament en France - IQVIA [Internet]. Disponible sur: <https://pharmastat.iqvia.com/marche-du-medicament-en-france>
173. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 25 déc 2023]. Pastilles et collutoires, segment phare du marché OTC des maux de la gorge. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/pastilles-et-collutoires-segment-phare-du-marche-otc-des-maux-de-la-gorge>
174. Anais BELLAN. Le Pharmacien de France - Magazine. 2015. Un mal (de gorge) pour un bien. Disponible sur: <http://www.lepharmaciendefrance.fr/article-print/mal-gorge-bien>
175. Consommateurs 60 Millions de. 60 Millions de Consommateurs. Médicaments dangereux : comment les repérer? Disponible sur: <https://www.60millions-mag.com/2017/11/14/medicaments-dangereux-comment-les-reperer-11451>
176. Lanotte H, Rossi D. Information versus persuasion : la controverse autour de l'impact de la publicité sur les préférences des consommateurs. ae. 2014;90(1):47-75.
177. calameo.com [Internet]. Bilan économique 2021 - Edition 2022. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002049284144c98a994d8?page=3>
178. G. Laekeman. Minerva Website. 2004. Publicité et consommation de médicaments: le lien est étroit. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/811>
179. Smart Pharma Consulting. Concurrence des génériques sur le marché OTC [Internet]. 2015 déc. Disponible sur: <https://smart-pharma.com/wp-content/uploads/2019/07/Marche-OTC-2015-VF.pdf>
180. AFIPA (Association Française de l'Industrie Pharmaceutiques pour une Automédication responsable). Réponse de l'Afipa au hors-série de 60 millions de consommateurs. 2020 nov.
181. Mal de gorge : sucer des confiseries, tout simplement [Internet]. 2008. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/24019/0/NewsDetails.aspx>
182. Médicaments - Faux miel contre mal de gorge - Actualité - UFC-Que Choisir [Internet]. 2021 [cité 25 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/actualite-medicaments-faux-miel-contre-mal-de-gorge-n94740/>

183. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. Pharyngoamygdalite - Affections de l'oreille, du nez et de la gorge. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/affections-de-l-oreille,-du-nez-et-de-la-gorge/pathologies-de-la-cavit%C3%A9-orale-et-du-pharynx/pharyngoamygdalite>
184. VIDAL [Internet]. 2018. Recommandations Angine. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/angine-1441.html>
185. May U, Bauer C, Schneider-Ziebe A, Giuliani-Limbach C. Self-Medication in Europe: Economic and Social Impact on Individuals and Society. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*. déc 2023;28(06):298-310.
186. Martin L. M-Soigner. 2018 [cité 25 déc 2023]. La France à la traîne sur l'automédication. Disponible sur: <https://www.m-soigner.com/grand-angle/acteurs-de-sante/384-la-france-a-la-traîne-sur-l%E2%80%99automédication.html>
- a. Kleine_Morgane. Produits chimiques et produits naturels, pourquoi sont-ils opposés ? - [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://blog.lascienceenpassant.com/index.php/2018/11/16/produits-chimiques-produits-naturels-pourquoi-sopposent-ils-dans-lopinion-publique/>
187. Silva PPJD, Meijer L. Recherche de substances naturelles à activité thérapeutique - Pierre Potier (1934-2006). *Med Sci (Paris)*. 1 mai 2012;28(5):534-42.
188. Philippe Carencó. Biocides désinfectants et résistance aux antibiotiques. 30 juin 2021; Disponible sur: <https://www.reso-infectio.fr/upload/files/Resistance%20ATB%20et%20d%C3%A9sinfectants-%20Carencó.pdf>
189. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 26 déc 2023]. L'antibiorésistance: pourquoi est-ce si grave? Disponible sur: <https://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>

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

YILMAZ Zozan

Usage des antiseptiques pour traiter les maux de gorge : analyse bénéfiques – risques, alternatives et place dans l’automédication.

Th.D. Pharm., Lyon 1, 2024, 117p.

RESUME

L’automédication pour la prise en charge des maux de gorge favorise l’usage des pastilles et collutoires antiseptiques. En effet, leurs ventes s’élèvent à des dizaines de millions d’unités à l’année. Cependant, outre les maux de gorge sans cause d’agents infectieux, la majorité des maux de gorge ont pour origine un virus (angines, pharyngite, etc.) et non une bactérie, questionnant l’intérêt des antiseptiques, souvent peu efficaces contre les virus. La balance bénéfique risque à court et long terme est le sujet de la problématique.

Le but de ce travail est de repositionner le savoir clinique et pharmaceutique au centre du conseil officinal pour la prise en charge des maux de gorge. Pour cela, nous avons dans un premier temps recensé les différentes causes de l’odynophagie mais aussi les différents symptômes associés à l’odynophagie. Dans un second temps, nous avons analysé les données disponibles pour chaque antiseptique proposé sur le marché français destiné à être appliqué sur le pharynx ainsi que les alternatives naturelles comme la phytothérapie. Ensuite, nous avons étudié les leviers qui influencent les patients et qui permettent d’aboutir à ces ventes importantes. Finalement, nous avons comparé l’usage purement chimique versus l’usage naturel des produits disponibles.

MOTS CLES

Antiseptiques - Mal de gorge - Alternatives naturelles - Automédication

JURY

Président du jury : M. SPÄTH Hans-Martin, MCU-HDR

Directeur de thèse : M. JOSSE Jérôme, MCU

Membre du jury : Mme LOTFI Salsabile, Pharmacien

Mme CROUZET Alexandra, Pharmacien

DATE DE SOUTENANCE

Lundi 25 mars 2024

CONTACT

jerome.josse@univ-lyon1.fr