

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2021

N° 59

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Julie DELAPERRIERE née le 23/04/1993 à  
Chartres (28 000)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 JUILLET 2021

**LA DISPENSATION SOUS PROTOCOLE EN ANTIBIOTHÉRAPIE : LE RÔLE DU  
PHARMACIEN D'OFFICINE**

**JURY**

Président : Mr LANOTTE Philippe (Professeur des Universités et Praticien Hospitalier (Faculté de Pharmacie et CHRU de Tours)

Membres :

Mr BASTIDES Frédéric (Praticien Hospitalier, Service des maladies infectieuses, CHRU de Tours)

Mr JUSTE Matthieu (Maître de conférences – Faculté de Pharmacie de Tours)

Mr CONAN Gilles (Pharmacien titulaire d'Amboise)

**ANNEE : 2020 - 2021**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

### ENSEIGNANTS

#### **10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

#### **6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GIRAudeau	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **35 MAITRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### **3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

### **1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT**

VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
--------	---------	-----------------------------

### **1 PRAG**

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### **2 CHARGÉS DE RECHERCHE**

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

### **1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)**

JOYEUX	VINCENT	Filière Pharmacie
--------	---------	-------------------

### **2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)**

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### **1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)**

HEREDIA-MARQUEZ	Arturo Vladimir	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
-----------------	-----------------	--



## SERMENT DE GALIEN

*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.*

*Date : 07/07/2021*

*L'étudiant*

*Mme Julie DELAPERRIERE*

*Le Doyen de la Faculté*

*Professeur Véronique Maupoil*

## **REMERCIEMENTS :**

A Monsieur Philippe LANOTTE, directeur de thèse et président de jury. Merci pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, et pour l'encadrement que vous m'avez apporté. Je vous témoigne mon respect et mes sincères reconnaissances pour votre enseignement sur l'infectiologie au cours de ma scolarité.

A Messieurs Mathieu JUSTE, maître de conférence et Frédéric BASTIDE, praticien hospitalier. Merci pour l'honneur de vous compter parmi les membres de ce jury.

A Monsieur Gilles CONAN, pharmacien d'officine. Je n'oublierai jamais la bienveillance que vous avez eue à mon égard lors de mon stage officinal et la confiance que j'ai pu en tirer. C'est un immense plaisir de vous compter parmi les membres de ce jury.

A mes parents, mes modèles. Cette thèse est la concrétisation de toutes ces années de travail, où votre soutien était ma plus grande force. Je ne serai jamais arrivée où j'en suis aujourd'hui sans vous, soyez en sûrs.

A mes sœurs, Anne laure et Clara, et à mon frère Lucas. Je n'aurai pas rêvé une fratrie comme la nôtre. Merci d'être comme vous êtes, parfaitement imparfaits. Notre complémentarité est nôtre, ne partez jamais loin de ma vie s'il vous plaît.

A mon amour, Nawal. Merci de m'avoir supportée durant ces longues années. Tu n'as jamais douté de moi, et même si ce n'était pas simple, tu as réussi à m'attendre pour vivre ce que l'on vit aujourd'hui. Une vie avec toi ne sera pas suffisante.

A mes amies. Merci de m'avoir sorti la tête des livres quand il le fallait. Merci à mes amis d'enfance pour votre amitié sans failles depuis toutes ces années. Merci à mes Tourangeaux, mes véritables piliers durant toutes ces années.

A l'ensemble des pharmaciens, préparateurs, rayonnistes et étudiants avec qui j'ai eu la chance de travailler. A l'équipe de Loulou, qui ont su me prendre sous leurs ailes, me permettant de m'épanouir comme tout le monde le devrait.

A toutes les personnes ayant contribué à la critique et la relecture de cette thèse.

A toutes les personnes qui me sont chères.

## TABLE DES MATIERES

<b>Introduction .....</b>	<b>12</b>
<b>Première partie : Généralités ; antibiorésistance, physiopathologie de l'odynophagie et des infections urinaires, et intérêt des tests de diagnostics.....</b>	<b>14</b>
<b>I. Les antibiotiques.....</b>	<b>14</b>
1. Histoire.....	14
2. Définition .....	14
3. Mode d'action des antibiotiques .....	14
a. Effet bactériostatique.....	15
b. Effet bactéricide .....	15
c. Effet sur la croissance bactérienne.....	15
d. Mécanismes d'action des différents antibiotiques .....	16
4. Problématique .....	16
<b>II. La résistance aux antibiotiques .....</b>	<b>16</b>
1. Définition de la résistance aux antibiotiques.....	17
2. Le mécanisme de résistance .....	18
3. Les causes de l'antibiorésistance .....	18
a. La consommation des antibiotiques.....	19
b. Le mauvais usage des antibiotiques .....	20
c. L'élimination des antibiotiques dans l'environnement .....	21
i. La contamination des eaux usées.....	21
ii. La contamination des sols .....	21
iii. Mécanisme de dissémination des antibiotiques dans l'environnement.....	21
4. Les conséquences de l'antibiorésistance .....	23
5. Les bactéries et l'antibiorésistance.....	23
a. Les bactéries les plus résistantes.....	23
b. <i>Escherichia coli</i> ( <i>E. coli</i> ).....	24
c. <i>Streptococcus bêta-hémolytique du groupe A</i> ( <i>SBHA</i> ).....	24
6. Le bon usage des antibiotiques.....	25
<b>III. La pathologie de l'angine .....</b>	<b>26</b>
1. Définition de la pathologie.....	26
a. Angines érythémateuses et érythématopultacées.....	26
b. Angines pseudo-membraneuses .....	27
c. Angines vésiculeuses .....	27
d. Angines ulcéreuses ou ulcéronécrotiques.....	28
2. Epidémiologie .....	28
a. Fréquence.....	28
b. Facteurs de risques.....	29
3. Complications .....	29
a. La scarlatine.....	29
b. Rhumatisme articulaire aigu.....	30
c. Glomérulonéphrite aiguë post streptococcique .....	31
4. Prise en charge.....	32
a. Diagnostic .....	32
b. Traitement.....	35
<b>IV. La pathologie de la pollakiurie et douleur mictionnelle .....</b>	<b>37</b>
1. Définition de la pathologie.....	37
a. Cystite aiguë simple.....	38
b. Cystite aiguë récidivante .....	38
c. Cystite à risque de complication .....	38
d. Pyélonéphrite .....	39
2. Prise en charge.....	40
a. Diagnostic .....	40

b.	Traitement.....	41
c.	Evolution.....	43
d.	Arbre décisionnel.....	43
<b>V.</b>	<b>Intérêt des tests de diagnostic.....</b>	<b>44</b>
1.	Le TROD de l'angine .....	44
a.	Principe.....	44
b.	Interprétation .....	45
c.	Utilisation .....	46
2.	La bandelette urinaire.....	47
a.	Principe.....	47
b.	Interprétation .....	48
c.	Utilisation .....	48

## **Deuxième partie : La dispensation protocolisée ; décrets, arrêtés et circulaires ; conditions d'application. .... 49**

<b>I.</b>	<b>Historique .....</b>	<b>49</b>
1.	Ma santé 2022 .....	49
2.	La dispensation protocolisée .....	50

### **II. Les protocoles de coopération ..... 51**

#### **Les protocoles de coopération visent à prendre en charge deux pathologies différentes, ayant une base commune. .... 51**

1.	Pour quoi ?.....	51
2.	Par qui ? .....	51
a.	Les acteurs.....	51
b.	La structure pluri-professionnelle .....	52
c.	Les actes dérogatoires.....	52
3.	Où ?.....	53
4.	Pour qui ? .....	54
5.	Information du patient .....	54
6.	Intervention du délégant .....	54
a.	Relation délégant – délégué.....	54
b.	Absence du délégant ou du délégué .....	55
c.	Suivi des prises en charge.....	55
i.	Le groupe d'analyse.....	56
ii.	Revue de Mortalité et de Morbidité.....	56
iii.	Les indicateurs.....	56
iv.	Le suivi des événements indésirables.....	57

### **III. Prise en charge de l'odynophagie par le pharmacien d'officine dans le cadre d'une structure pluri-professionnelle ..... 58**

1.	Formation du pharmacien .....	58
a.	Prérequis .....	58
b.	La formation du pharmacien pour la prise en charge de l'odynophagie.....	58
i.	Le déroulé du protocole clinique.....	59
ii.	TROD angine et thérapeutique.....	60
iii.	Evaluation des savoirs .....	60
2.	Processus de prise en charge .....	61
a.	Anamnèse.....	61
b.	Examen clinique .....	62
c.	Démarche thérapeutique / prescription .....	63
i.	Conseils pour soulager le patient : .....	64
ii.	Traitement symptomatique, de la fièvre et des douleurs : .....	64
iii.	Traitements antibiotiques en cas d'angine à TROD positif : .....	64
iv.	Divers conseils et démarches : .....	64
3.	Arbre décisionnel .....	65

<b>IV. Prise en charge de la pollakiurie et de la brûle mictionnelle chez la femme de 16 à 65 ans par le pharmacien d'officine dans le cadre d'une structure pluri-professionnelle .....</b>	<b>66</b>
1. Formation du pharmacien .....	66
a. Prérequis .....	66
b. La formation du pharmacien pour la prise en charge de la pollakiurie et de la brûlure mictionnelle .....	67
i. Le déroulé du protocole clinique.....	67
ii. Le déroulé du protocole thérapeutique .....	68
iii. Evaluation des savoirs .....	68
2. Processus de prise en charge .....	69
a. Anamnèse.....	69
b. Examen clinique .....	70
c. Démarche thérapeutique / prescription .....	70
i. Traitement symptomatique .....	71
ii. Traitement antibiotique en cas de BU positive .....	71
iii. Divers conseils et démarches .....	71
3. Arbre décisionnel .....	72
<b>Troisième partie : Intérêt et rôle du pharmacien d'officine dans la démarche de dispensation sous protocole dans l'odynophagie et la douleur mictionnelle.....</b>	<b>74</b>
<b>I. Des expériences avec les TDR.....</b>	<b>74</b>
1. Le GRAPH .....	74
2. Le « Test'Angine » de Bourgogne .....	75
3. Limites actuelles.....	75
<b>II. L'utilisation des TROD par les pharmaciens d'officines .....</b>	<b>76</b>
1. Le TROD angine .....	76
a. Les deux circuits de prise en charge du patient .....	76
b. Limites actuelles .....	77
2. Les autres tests rapides utilisés par les pharmaciens .....	77
a. Les tests sérologiques du Covid-19 .....	78
b. Les tests antigéniques du Covid-19 .....	78
c. Des résultats encourageants .....	79
<b>III. Adapter les prescriptions médicales .....</b>	<b>80</b>
1. Les antibiotiques.....	80
2. Les antalgiques.....	81
<b>IV. Les déserts médicaux .....</b>	<b>82</b>
1. Définition .....	82
2. L'accès aux soins .....	83
3. Le maillage territorial pharmaceutique .....	83
<b>V. Les infections urinaires.....</b>	<b>84</b>
1. L'impact territorial .....	84
2. L'impact économique .....	84
3. Rétrospective d'une année de délivrance de Fosfomycine .....	85
<b>VI. Les limites de la dispensation sous protocole .....</b>	<b>86</b>
1. Le logiciel commun .....	86
2. La coordination médicale.....	87
3. Avis des médecins concernant la dispensation protocolisée.....	87
<b>VII. Et ailleurs ? .....</b>	<b>88</b>
1. La province du Québec .....	88
2. La Suisse .....	89
<b>Conclusion.....</b>	<b>90</b>



## **Listes des abréviations :**

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien  
**BLSE** : bêta-lactamases à spectre étendu  
**BU** : Bandelette urinaire  
**CPTS** : Communautés professionnelles territoriales de santé  
**CSP** : Code de la santé publique  
**DDJ** : Dose définie journalière  
**DFG** : Débit de filtration glomérulaire  
**DGS** : Direction générale de la santé  
**DREES** : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques  
**EBV** : Virus d'Epstein-Barr  
**ECBU** : Examen cyto bactériologique des urines  
**ECDC** : European Centre for Disease Prévention and Control  
**ESP** : Equipe de soin primaire  
**ESR** : établissement de santé de référence  
**FC** : Fréquence cardiaque  
**FR** : Fréquence respiratoire  
**GNA** : glomérulonéphrite aiguë  
**GRAPH** : Groupe de recherche sur les angines et les pharyngites  
**Ig G** : Immunoglobuline G  
**Ig M** : Immunoglobuline M  
**IU** : Infection urinaire  
**JH** : Journées d'hospitalisations  
**LGO** : Logiciel de gestion officinal  
**MNI** : Mononucléose infectieuse  
**MSP** : Maison de santé pluridisciplinaire  
**R&D** : Recherche et développement  
**RAA** : rhumatisme articulaire aigu  
**RMM** : Revue de mortalité et de morbidité  
**Rosp** : Rémunération sur objectifs de santé publique  
**SARS-Cov2** : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère  
**SGA** : Streptocoque bêta hémolytique du groupe A  
**SPILF** : Société de pathologie infectieuse de langue française  
**TA** : Tension artérielle  
**TDR** : Test de diagnostic rapide  
**TROD** : Test rapide d'orientation diagnostic  
**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine  
**VPN** : Valeur prédictive négative  
**VRS** : Virus respiratoire syncytial

## **Liste des figures :**

Figure 1 - Effet bactériostatique sur la croissance bactérienne en fonction du temps.....	15
Figure 2 - Effet bactéricide sur la croissance bactérienne en fonction du temps .....	15
Figure 3 - Consommation en poids d'antibiotiques en France, en 2017 .....	19
Figure 4 - Mécanisme de dissémination des antibiotiques dans l'environnement .....	22
Figure 5 - Stratégie de prise en charge d'une angine érythémateuse ou érythématopultacée .....	34
Figure 6 - Arbre décisionnel de la prise en charge de la cystite aigue simple .....	43
Figure 7 - Schéma des différentes zones de la bandelette du TROD angine .....	44
Figure 8 - Schéma de la liaison Ag SBHA et Ac anti-SBHA marqué de la bandelette du TROD angine .....	45
Figure 9 - Schéma de la liaison du complexe Ag-Ac anti-SBHA au niveau de la zone test du TROD angine .....	45
Figure 10 - Interprétation d'une bandelette de TROD angine .....	46
Figure 11 - Arbre décisionnel du protocole de prise en charge de l'odynophagie .....	66
Figure 12 - Arbre décisionnel du protocole de prise en charge de la brulure mictionnelle ...	73
Figure 13 - Procédure illustrée et interprétation du résultat du test au TROD sérologique ..	78
Figure 14 - Principe du test Antigénique du Sars-CoV-2 .....	79
Figure 15 - Carte de France de l'inégalité d'accès aux soins et des déserts médicaux .....	82

## **Liste des tableaux :**

Tableau I : Résumé des mécanismes d'action des antibiotiques .....	16
Tableau II - Liste OMS des agents pathogènes prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques .....	23
Tableau III - Information utiles à destination des patients sous antibiotiques .....	25
Tableau IV – Critères d'orientation de diagnostique .....	32
Tableau V – Score de Mac Isaac .....	33
Tableau VI - Posologie des antibiotiques indiqués dans les angines à SBHA .....	36
Tableau VII - Liste des critères de Fried .....	39
Tableau VIII - Sensibilité des souches de E. coli en fonction des antibiotiques .....	42
Tableau IX - seuils de sensibilité et spécificité d'une BU .....	48
Tableau X - Les différents indicateurs étudiés par le groupe d'analyse .....	57
Tableau XI - Inclusion médecin-patient et prescription d'antibiotique du GRAPH .....	75
Tableau XII - Résultats finaux de l'étude "Test'Angine" de Bourgogne .....	75
Tableau XIII - Hausse des consommations hospitalières en antibiotiques entre mars et avril 2020 .....	80
Tableau XIV - Effectifs concernés par la délivrance de Fosfomycine durant l'année 2019 dans une pharmacie rurale, selon l'âge des patientes.....	85

## **Liste des annexes :**

Annexe 1 : Rapport de l'ANSM de 2019 sur l'état des lieux des tests oropharyngés rapides des angines à Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A. Page 97

Annexe 2 : Analyse de l'étude sur la vente de Fosfomycine au cours de l'année 2019 dans une pharmacie rurale d'Amboise et profile des patientes associées. Page 100

## Introduction

Le premier antibiotique, la pénicilline, fut découvert par hasard par Alexander Fleming en 1928. Depuis, de nombreux autres antibiotiques ont vu le jour et pas moins de 15 familles, différentes par leurs structures chimiques et leurs modes d'action, existent. (1)

Malgré le progrès thérapeutique majeur que les antibiotiques ont apporté, de plus en plus d'agents infectieux résistent aux antibiotiques, ce dont Alexander Fleming lui-même avait averti du risque de mauvais usage : *« Cela aboutirait à ce que, au lieu d'éliminer l'infection, on apprenne aux microbes à résister à la pénicilline et à ce que ces microbes soient transmis d'un individu à l'autre, jusqu'à ce qu'ils en atteignent un chez qui ils provoqueraient une pneumonie ou une septicémie que la pénicilline ne pourrait guérir ».*

On se souvient il y a quelques années de la problématique d'utilisation des antibiotiques : l'assurance Maladie avait lancée en 2002 la campagne « les antibiotiques, c'est pas automatique ! » (Permettant de diminuer de 15% la consommation des français). Mais aujourd'hui le problème de la résistance aux antibiotiques inquiète, créant une nouvelle campagne, la dernière, de l'assurance maladie : « si on les utilise à tort, ils deviendront moins forts ». (1)

L'amendement de la dispensation sous protocole déposé par Thomas Mesnier le 13 mars 2019, permettant au pharmacien d'officine de délivrer sans ordonnance des médicaments à prescription médicale obligatoire pour certaines pathologies, dans le cadre du projet de la loi Santé, pourrait permettre d'enrayer ces problématiques au niveau des antibiotiques.

Aujourd'hui, 4 protocoles de dispensation protocolisée sont actés : la rhino-conjonctivite allergique saisonnière de patients de 15 à 50 ans (renouvellement de traitement), la pollakiurie et brûlures mictionnelles chez la femme de 16 à 65 ans, l'odynophagie chez les patients de 6 à 45 ans et l'éruption vésiculeuse prurigineuse chez l'enfant de 12 mois à 12 ans. (2)

Nous nous intéresserons dans ce travail seulement à 2 protocoles : l'odynophagie chez les patients de 6 à 45 ans et la pollakiurie et les brûlures mictionnelles chez la femme de 16 à 65 ans ; soit les deux seuls protocoles qui incluent l'utilisation d'antibiotique.

Comment peut intervenir le pharmacien d'officine dans la dispensation sous protocole : concernant les cystites aiguës simples et l'odynophagie ? Mais surtout dans quel intérêt, sous quelles conditions et quelles limites ?

Pour répondre à cette problématique, il nous faudra faire un état des lieux de la situation de l'antibiorésistance et des règles de bon usage des antibiotiques. Puis étudier au cas par cas la situation pour les angines et les cystites aiguës simples. Ensuite nous verrons les conditions d'applications réglementaires. Pour terminer sur l'intérêt du rôle du pharmacien d'officine dans cette démarche de dispensation sous protocole.

Première partie : Généralités ; antibiorésistance, physiopathologie de l'odynophagie et des infections urinaires, et intérêt des tests de diagnostics.

## I. Les antibiotiques

### 1. Histoire

Les premières substances à activité antibiotique ont été employées de façon empirique au fil du temps dans de nombreux pays. Pour exemple, d'anciennes préparations de pâtes moisies étaient destinées à soigner les plaies infectées en Chine et en Grèce. (3)

C'est au XXe siècle, grâce aux nombreux travaux scientifiques visant à combattre les maladies infectieuses, que les antibiotiques ont officiellement vus le jour. En effet, alors que la syphilis, la tuberculose ou encore la typhoïde étaient encore largement présentes à cette époque, le développement de la microbiologie, de la médecine et de la chimie organique ont permis d'importantes découvertes dont celle des antibiotiques. (3)

### 2. Définition

Les antibiotiques sont « des médicaments, de substance chimique, composés de molécules s'exerçant sur le développement des bactéries ». Leurs mécanismes d'action reposent sur la perturbation d'une des étapes essentielles au fonctionnement bactérien. (4)

Il existe plusieurs familles d'antibiotiques, classées selon leurs mécanismes d'action. De par leurs différents mécanismes, les antibiotiques ont des spectres d'activités et des indications qui leur sont propres. (3)

### 3. Mode d'action des antibiotiques

Suivant l'antibiotique, deux effets peuvent être observés : soit un effet bactériostatique, soit un effet bactéricide.

a. Effet bactériostatique

Un effet bactériostatique s'observe lorsque la croissance bactérienne est ralentie in vitro, pouvant aller jusqu'à l'arrêt de la croissance. (4)

b. Effet bactéricide

Un effet bactéricide s'observe lorsque l'antibiotique provoque une mortalité bactérienne in vitro.

Il peut être concentration-dépendant lorsque la mortalité dépend de l'exposition de la bactérie à une certaine concentration d'antibiotique, ou temps-dépendant lorsqu'elle dépend du temps d'exposition de la bactérie à une concentration donnée d'antibiotique. (4)

c. Effet sur la croissance bactérienne

*Pour mieux visualiser la différence entre ces deux effets, on peut comparer la croissance bactérienne en fonction du temps suivant l'effet bactériostatique d'un antibiotique (*

Figure 1), et l'effet bactéricide d'un antibiotique (Figure 2).

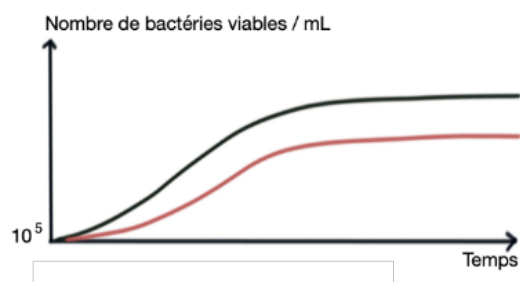


Figure 1 - Effet bactériostatique sur la croissance bactérienne en fonction du temps

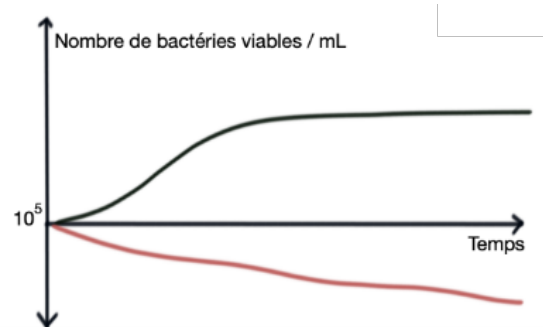


Figure 2 - Effet bactéricide sur la croissance bactérienne en fonction du temps



#### d. Mécanismes d'action des différents antibiotiques

Les mécanismes d'action des antibiotiques reposent sur la perturbation d'une des étapes essentielles au fonctionnement bactérien, notamment l'inhibition de la synthèse de peptidoglycane, l'inhibition de la synthèse protéique, l'altération des membranes, et l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques.

Le Tableau I illustre les mécanismes et les modes d'actions des principales familles d'antibiotiques.

Tableau I : Résumé des mécanismes d'action des antibiotiques (4)

Antibiotiques	Mécanismes	Effet bactériostatique	Effet bactéricide
Bêta-lactamines	Inhibition de la synthèse de peptidoglycane		+
Glycopeptides		+	
Fosfomycine			+
Aminoside	Inhibition de la synthèse protéique		+
Tétracyclines		+	
Phénicolés		+	
Macrolides		+	+/-
Lincosamides			
Streptogramines			
Polymyxines	Altération des membranes		+
Quinolones	Inhibition de la synthèse des acides nucléiques		+
Triméthoprime		+	
Sulfamides			
Rifamycines		+	+/-
Nitroimidazolés			+/-

#### 4. Problématique

Lorsque les bactéries sont en contact avec les antibiotiques à une administration répétée, une pression de sélection est exercée.

C'est cette pression de sélection qui est à l'origine du phénomène de résistance bactérienne aux antibiotiques.

#### II. La résistance aux antibiotiques

Selon le Professeur Laurence Monnoyer-Smith (Commissaire général au développement durable, ministère de la transition écologique et solidaire), « l'antibiorésistance pourrait devenir l'une des principales causes

de mortalité dans le monde. Elle serait la cause chaque année en France de près de 12 500 décès. » (5)

En Europe, le Centre européen de contrôle des maladies (ECDC) annonce 33 000 décès par an à cause de la résistance aux antibiotiques. Des chiffres équivalents sont observés aux Etats Unis par le CDC d'Atlanta. (6)

Dans ce contexte, plusieurs questions auxquelles nous essayerons de répondre dans cette première partie se posent : qu'est-ce que l'antibiorésistance et quelles en sont les causes ? Peut-on encore aujourd'hui lutter contre celle-ci et par quelles mesures ?

## 1. Définition de la résistance aux antibiotiques

La résistance bactérienne est « la capacité des bactéries à résister aux effets des antibiotiques ou des biocides qui sont censés les tuer ou les contrôler » (7). On peut retrouver plusieurs termes :

- Résistance multiple : lorsqu'une souche bactérienne est résistante à plusieurs antibiotiques ou plusieurs classes d'antibiotiques différentes.
- Résistance croisée : lorsqu'une souche bactérienne est résistante à plusieurs antibiotiques présentant des mécanismes d'action similaires.
- Co-résistance : lorsqu'une souche bactérienne détient plusieurs mécanismes de résistance.

Les bactéries exposées aux antibiotiques évoluent et développent des mécanismes de défense qui leur permettent d'échapper à l'action de ces derniers. Les antibiotiques n'ont alors plus aucun effet sur ces bactéries et ne permettent donc plus de soigner leurs infections.

Lorsque la résistance s'est développée chez l'une des espèces bactériennes, elle peut par la suite être transmise à d'autres espèces, et ainsi contribuer à l'expansion du phénomène de résistance et à sa diffusion. (8)

## 2. Le mécanisme de résistance

Certaines bactéries sont naturellement résistantes à des antibiotiques ou des familles d'antibiotiques de par leur structure. C'est une résistance naturelle qui n'est pas préoccupante.

La résistance acquise concerne quant-à-elle des bactéries qui étaient sensibles aux antibiotiques. Elle survient via une mutation génétique qui affecte le chromosome de la bactérie, ou encore lors de l'acquisition de matériel génétique étranger (comme un plasmide ou un transposon) qui porte un ou plusieurs gènes de résistance, en provenance d'une autre bactérie résistante.

Lorsque la résistance vient d'une mutation génétique : la bactérie est résistante en général à un seul antibiotique, voir une seule famille d'antibiotique. Mais lorsque la résistance vient de l'acquisition de matériel génétique étranger, plusieurs antibiotiques et plusieurs familles d'antibiotiques peuvent être inefficaces.

Le mécanisme de résistance le plus répandu est la résistance plasmidique qui concerne 80% des résistances acquises. (9)

## 3. Les causes de l'antibiorésistance

Comme expliqué précédemment, lorsque les bactéries sont en contact avec les antibiotiques à une administration répétée, une pression de sélection est créée à l'origine d'un phénomène de résistance. Le phénomène d'antibiorésistance résulte entre autres de :

- La consommation des antibiotiques, par la médecine de ville ou hospitalière, mais également par la médecine vétérinaire.
- La mauvaise utilisation des antibiotiques.
- L'élimination des antibiotiques dans l'environnement.

### a. La consommation des antibiotiques

Bien que la consommation d'antibiotiques en France soit orientée à la baisse depuis 2009, elle demeure relativement stable (10). Le rapport Carlet de juin 2015 chiffre entre 71 et 441 millions d'euros de surconsommation d'antibiotiques en France (11). Ce qui représenterait 100 millions de boîtes remboursées chaque année (12).

Cette consommation peut être quantifiée en Dose Définie Journalière (DDJ) pour 1000 habitants et par jour. Passant de 23,3 DDJ pour 1 000 habitants et par jour en 2009 à 22,2 DDJ pour 1 000 habitants et par jour en 2019 (10).

Afin de bien comprendre celle-ci, nous pouvons analyser les différents chiffres de 2017 :

En France, en 2017, 759 tonnes d'antibiotiques ont été destinés à la santé humaine. Avec 93% de ces antibiotiques utilisés pour la médecine de ville et 7% pour l'hôpital (5). Cela représente 100 millions de boîtes remboursées par an. (12)

Parallèlement, 514 tonnes d'antibiotiques ont été destinés à la santé animale. Avec 95% de ces antibiotiques administrés à des animaux de consommation humaine et 5% à des animaux de compagnie (5).

On peut résumer la consommation en poids d'antibiotiques en France en 2017 (Figure 3) comme ceci :

1 273 tonnes			
Santé humaine 759 tonnes		Santé animale 514 tonnes	
Hôpital 53,13 tonnes	Ville 705,87 tonnes	Élevage 488,3 tonnes	Animaux domestiques 25,7 tonnes

Figure 3 - Consommation en poids d'antibiotiques en France, en 2017

Cela représente grossièrement 4% de consommation pour l'hôpital, 55,5% de consommation pour la ville, 38,5% de consommation pour les animaux d'élevage, et 2% pour les animaux de compagnie.

De plus, les français ont une exposition aux antibiotiques plus élevée que la moyenne européenne, de l'ordre de 30% (12). Même si l'exposition globale des animaux aux antibiotiques a diminué de 48% entre 2007 et 2017 (5), elle reste encore aujourd'hui très importante.

Il y a donc de réels efforts à poursuivre pour inscrire les tendances à la baisse des consommations dans la durée.

#### b. Le mauvais usage des antibiotiques

Pour préserver leur efficacité, les antibiotiques doivent être utilisés à bon escient. Leur usage doit être réservé aux seules situations dans lesquelles ils sont nécessaires. Les recommandations pour choisir l'antibiotique le mieux adapté sont fréquemment remises à jour, en fonction des résistances, et il est important d'utiliser ceux qui sont indiqués en première intention.

Aujourd'hui, il s'avère que 30 à 50% des antibiotiques prescrits sont inutiles car inadaptés aux pathologies diagnostiquées (12).

Pour exemple, aucun symptôme ni signe clinique ne permet de différencier une angine virale d'une angine bactérienne. Le Test de Diagnostic Rapide (TDR) angine, qui permet de discriminer une infection à streptocoque bêta hémolytique du groupe A (SGA), est indispensable pour le bon usage des antibiotiques dans ce cas de figure (13). Pourtant, malgré la gratuité de ces TDR pour les médecins généralistes, seuls 25% d'entre eux en ont commandé en 2014 et parmi eux 16% l'utilisent régulièrement (14).

Afin d'éviter une surconsommation de certains antibiotiques, les recommandations de leurs utilisations sont régulièrement revues. Par exemple, les recommandations pour la cystite aiguë simple de l'adulte ne recommandent plus d'utiliser les fluoroquinolones (pour réserver cette classe à fort pouvoir de sélection pour des infections plus sévères) ni la Nitrofurantoïne (15).

### c. L'élimination des antibiotiques dans l'environnement

La surconsommation des antibiotiques, en médecine humaine et animale entraîne la dispersion de résidus d'antibiotiques dans l'environnement. La pollution occasionnée favorise la sélection des résistances dans les milieux naturels agressés (11).

#### i. La contamination des eaux usées

Pour exemple, l'agglomération parisienne rejette dans ses eaux usées entre 40 et 100mg de bactéries par litre d'eau. Avec pour proportion 30 à 50% de bactéries résistantes (16).

Bien que la pénicilline soit la molécule la plus prescrite en ville (presque 63% des prescriptions (17), c'est celle qui est la moins détectée dans les eaux usées, au contraire des quinolones, céphalosporines, sulfonamides ou macrolides (16).

Certains antibiotiques auraient une forte dégradabilité, au contraire des autres, dont certains métabolites ou produits de dégradations se rejettent directement dans les eaux, s'absorbent sur la matière, ou rejoignent les sols d'épandage (5).

#### ii. La contamination des sols

Pour exemple, un hectare de sol renferme plus d'une tonne et demie de bactéries (16). Le peu d'étude sur le sujet nous empêche de l'affirmer avec certitude, mais il est probable que les eaux contaminées contribuent à enrichir les sols en antibiotiques et en bactéries résistantes.

#### iii. Mécanisme de dissémination des antibiotiques dans l'environnement

Le processus de sélection des résistances via l'environnement met en œuvre des relations complexes que le rapport Carlet liste :

- « L'utilisation des antibiotiques en dehors du milieu médical ;

- Les modalités, ou l'absence, de stockage et de traitement des effluents humains et agricoles ;
- Les évolutions économiques et sociales dans les régions du monde où sont produits les antibiotiques ;
- Le commerce mondial des animaux vivants porteurs de bactéries multirésistantes ainsi que des produits alimentaires qui peuvent être contaminés par ces micro-organismes ;
- Le rejet dans l'environnement (sols, eaux, ...) de divers produits chimiques ayant un effet sur la pression de sélection des bactéries multirésistantes ;
- L'utilisation immodérée des biocides, tant à des fins industrielles que domestiques ;
- La circulation des êtres humains sur l'ensemble de la planète. »

On peut illustrer le mécanisme de dissémination des antibiotiques dans l'environnement (Figure 4) comme tel :

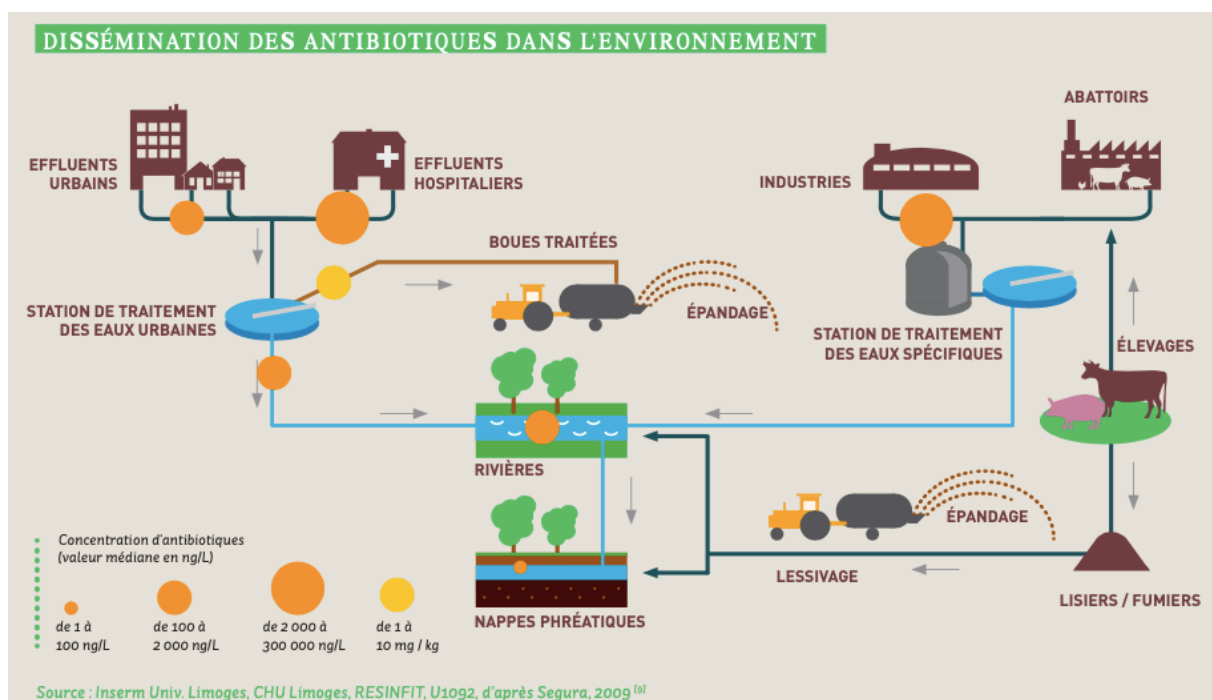


Figure 4 - Mécanisme de dissémination des antibiotiques dans l'environnement (5)

#### 4. Les conséquences de l'antibiorésistance

Comme il a été dit plus haut, en France, 12 500 décès sont liés à une bactérie multirésistante, pour 158 000 infections (11). En Europe, 33 000 décès sont liés à une bactérie multirésistante (6).

Si rien ne change d'ici là, on estime que plus de 10 millions de personnes pourraient mourir chaque année dans le monde à cause de l'antibiorésistance en 2050 (11).

La crainte ultime est l'inefficacité des antibiotiques. Ainsi, nous perdrons une arme majeure pour les infections du quotidien. Les conséquences pour la médecine seraient dramatiques.

#### 5. Les bactéries et l'antibiorésistance

##### a. Les bactéries les plus résistantes

En 2017, l'OMS publie une liste « d'agents pathogènes prioritaires » (Tableau II) qui résistent aux antibiotiques et menacent la santé humaine. L'OMS tente d'orienter la recherche et le développement (R&D) de nouveaux antibiotiques pour enrayer le problème.

Tableau II - Liste OMS des agents pathogènes prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques (18).

Priorité 1 : Critique	Acinetobacter baumannii, résistance aux carbapénèmes
	Pseudomonas aeruginosa, résistance aux carbapénèmes
	Enterobacteriaceae, résistance aux carbapénèmes, production de BLSE
Priorité 2 : Elevée	Enterococcus faecium, résistance à la vancomycine
	Staphylococcus aureus, résistance à la méthicilline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine
	Helicobacter pylori, résistance à la clarithromycine
	Campylobacter spp, résistance aux fluoroquinolones
	Salmonelle, résistance aux fluoroquinolones
	Neisseria gonorrhoeae, résistance aux céphalosporines, résistance aux fluoroquinolones
Priorité 3 : Moyenne	Streptococcus pneumoniae, insensible à la pénicilline
	Haemophilus influenzae, résistance à l'ampicilline
	Shigella spp, résistance aux fluoroquinolones



Mais la R&D de nouveaux antibiotiques ne suffira pas à régler le problème de résistance bactérienne. Il faut donc améliorer la prévention des infections et l'usage approprié des antibiotiques (chez l'homme comme chez l'animal), ainsi que l'usage rationnel des nouveaux antibiotiques qui vont être mis au point (18).

b. *Escherichia coli* (*E. coli*)

*E. coli* est une entérobactérie. Isolée 9 fois sur 10 (19) en laboratoire de ville, c'est la plus fréquente. C'est également la bactérie qui est principalement isolée dans les infections urinaires.

En Europe en 2019, plus de la moitié des souches d'*E. coli* isolés sont résistantes à au moins un groupe d'antibiotiques sous surveillance de l'OMS (20).

L'inquiétude vient des souches productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et des souches d'entérobactéries produisant des carbapénémases. Dans les infections urinaires, 7% des *E. coli* produisent des BLSE, mais très peu produisent des carbapénémases (9). Il est important de contrôler ces souches résistantes pour pouvoir conserver les carbapénèmes, comme « antibiotiques de derniers recours » malgré une diminution de l'incidence des infections à entérobactérie productrice de BLSE depuis 2017 (19).

Concernant la résistance aux fluoroquinolones, elle serait de 11,4% chez *E. coli* en 2019 (19).

c. *Streptococcus bêta-hémolytique du groupe A* (SBHA)

Le *Streptococcus pyogenes* ou *Streptococcus bêta-hémolytique du groupe A* est sensible à la pénicilline, et à ce jour il n'y a pas de  $\beta$ -lactamase décrite pour cette espèce (21).

Cependant, on note une résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines (groupe MLS). Cette résistance est variable dans le temps et

dans l'espace : elle est liée à la consommation de ces classes d'antibiotiques et de la dissémination des clones résistants (21).

## 6. Le bon usage des antibiotiques

Pour utiliser les antibiotiques à bon escient, il est important de respecter : la bonne molécule, pour la bonne indication, à la bonne dose et à la bonne durée.

C'est pourquoi, il faut réserver l'utilisation des antibiotiques aux seules situations dans lesquelles ils sont nécessaires et efficaces. Les prescripteurs doivent donc prendre en compte les recommandations actuelles pour chaque pathologie, actualisées en fonction des résistances aux antibiotiques. On peut donc retrouver dans les recommandations plusieurs antibiotiques utilisables, classés selon les intentions (la première étant le choix de référence et les autres des choix alternatifs si la première est impossible).

Il faut sensibiliser les consommateurs d'antibiotiques, les patients, au bon usage de ceux-ci : un antibiotique est un choix thérapeutique, à une pathologie donnée à un moment donné, où l'observance est primordiale. Le site [ameli.fr](http://ameli.fr) donne quelques informations utiles destinées aux patients (22) (Tableau III).

*Tableau III - Information utiles à destination des patients sous antibiotiques (22)*

1	Veiller à bien respecter la dose et la durée de votre traitement antibiotique
2	Ne pas arrêter un traitement prématurément. Même si l'état s'améliore, l'antibiotique doit être pris jusqu'au bout.
3	Ne pas donner votre traitement à quelqu'un d'autre. Un antibiotique est spécifique à chaque personne.
4	Ne pas réutiliser l'antibiotique plus tard.
5	En cas de doutes ou d'effets indésirables, demander conseil à votre médecin.

### III. La pathologie de l'angine

#### 1. Définition de la pathologie

Une angine est une inflammation ou infection de l'oropharynx touchant les amygdales. Les angines sont majoritairement d'origine virale et moins fréquemment d'origine bactérienne. Il est important de faire la différence entre ces deux types d'agents infectieux, car en découlent leurs traitements. (23)

Plusieurs tableaux cliniques sont retrouvés (24) :

- Les angines érythémateuses et érythématopultacées
- Les angines pseudo-membraneuses
- Les angines vésiculeuses
- Les angines ulcéreuses et ulcéronécrotiques

##### a. Angines érythémateuses et érythématopultacées

D'origine virale dans 60 à 80% des cas selon l'âge, plusieurs agents viraux sont retrouvés : rhinovirus, coronavirus, virus respiratoire syncytial (VRS), myxovirus, adénovirus, virus d'Epstein-Barr (EBV), et rarement le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) lors d'une primo-infection. (24)

D'origine bactérienne dans le reste des cas, un seul agent est principalement retrouvé : le SBHA qui est responsable de 10 à 40% des angines à lui seul. Plus rarement, l'association *Fusobacterium necrophorum* et *Borrelia vincentii* ou encore le gonocoque peuvent être trouvés. (24)

**L'angine érythémateuse** est caractérisée par un érythème au niveau des amygdales (rougeur congestive) et une augmentation de leurs volumes. (24)

**L'angine érythématopultacée** conserve le caractère inflammatoire et érythémateux, mais un enduit blanchâtre punctiforme, facile à décoller, recouvre les amygdales. (24)

Il est possible de retrouver des adénopathies cervicales douloureuses, une toux, une rhinorrhée ou un enrouement.

### b. Angines pseudo-membraneuses

Elles sont d'origine virale dans la majorité des cas selon l'âge, avec l'EBV majoritairement, rarement avec le VIH lors d'une primo-infection. (24)

Elles sont exceptionnellement d'origine bactérienne chez les sujets non vaccinés contre la diphtérie avec *Corynebacterium diphtheriae*. (24)

**L'angine pseudo-membraneuse** est principalement retrouvée chez les adolescents et chez les jeunes adultes. Au début, elle prend l'aspect d'une angine érythématopultacée, puis les amygdales se recouvrent d'un enduit blanc nacré ou gris, appelé fausses membranes. Ces fausses membranes ne sont pas adhérentes et respectent la luette. Plus communément, elle prend le nom d'angine de la mononucléose infectieuse (MNI). (24)

Il est possible de retrouver une fièvre, un purpura du voile du palais, des adénopathies diffuses, ou une splénomégalie.

### c. Angines vésiculeuses

D'origine exclusivement virales, où sont retrouvés deux types de virus : les entérovirus (échovirus et coxsackie) ou l'Herpès simplex virus (HSV).

L'angine due au virus Coxsackie A est appelée **herpangine**. Elle touche les jeunes enfants, l'été par épidémie. L'herpangine associe fièvre, pharyngite et des vésicules sur une muqueuse inflammatoire. Les vésicules se rompent rapidement pour laisser des érosions recouvertes d'un enduit jaunâtre entourés par une inflammation. Si cette clinique est associée à une éruption maculovésiculeuse ou vésiculeuse des mains et des pieds c'est le syndrome pieds-mains-bouche. (24)

L'angine due à HSV est appelée **angine herpétique**, qui est une gingivostomatite. (24)

#### d. Angines ulcéreuses ou ulcéronécrotiques

Lorsqu'elles sont infectieuses, bactériennes, elles sont souvent dues à l'association fusospirillaire (*Fusobacterium necrophorum* et *Borrelia vincentii*) et exceptionnellement *Treponema pallidum* (24).

**L'angine de Vincent** (dû à *Borrelia vincentii*) associe une fièvre modérée, une odynophagie latéralisée, et une haleine fétide. Associée généralement à une mauvaise hygiène dentaire.

Un **chancre syphilitique** peut être trouvé avec *Treponema pallidum*, où les signes généraux sont absents. On retrouve une ulcération peu profonde, peu douloureuse, indurée, et une adénopathie satellite unilatérale, indolore. Il s'agit dans ce cas d'une infection sexuellement transmissible, mais cette présentation est exceptionnelle.

Ces angines peuvent aussi découler d'un caractère non infectieux : révélant ainsi une hémopathie maligne, une agranulocytose ou un carcinome épidermoïde.

## 2. Epidémiologie

### a. Fréquence

Huit à neuf millions d'angines sont diagnostiquées en France chaque année (24). Un chiffre jugé probablement excessif pour Henri Portier (ancien chef du service des maladies infectieuses et tropical de Dijon), où un grand nombre de diagnostics d'angines serait porté par excès de « douleur de gorge ». (25)

La forme clinique la plus isolée est l'angine érythémateuse et érythématopultacée dans 80 à 90% des cas (24).

Dans l'angine érythémateuse et érythématopultacée : le SBHA est l'agent responsable chez 10 à 25% des adultes et chez 25 à 40% des enfants. Ainsi, l'étiologie la plus fréquente est virale : de 60 à 90% des angines (23).

## b. Facteurs de risques

Il est commun dans plusieurs sources, que le risque d'angine à SBHA est maximal entre 5 et 15 ans, et très faible avant 3 ans et après 45 ans. (23) (24) (26)

L'angine à SBHA guérit le plus souvent spontanément, sans traitement, en 3 à 4 jours. Mais ce sont les complications, potentiellement graves, qui inquiètent : les syndromes post-streptococciques : rhumatisme articulaire aigu (RAA), glomérulonéphrite aiguë (GNA), et les complications septiques locales ou générales. En prévention, une antibiothérapie doit être mise en place. (26)

En ce qui concernent les exceptionnelles autres infections bactériennes qui justifient une prise en charge par antibiotiques : Le risque d'angine à *Corynebacterium diphtheriae* existe chez les personnes non ou mal vaccinées contre la diphtérie et venant d'un pays endémique. Le risque d'angine ulcéronécrotique avec l'association fuso-spirillaire est une mauvaise hygiène buccodentaire. Le risque d'angine à gonocoque résulte de rapports orogénitaux. (24)

## 3. Complications

Les principales complications sont dues à certaines souches de SBHA capables de produire une toxine érythrogène dont le support génétique est un prophage : rares mais graves, lors d'angines érythémateuses et érythématopultacées non traités par antibiothérapie.

### a. La scarlatine

La scarlatine est une maladie infectieuse due au SBHA, touchant particulièrement les enfants de 5 à 10 ans durant la période hivernale. (27)

La scarlatine est rare chez les enfants de moins de 2 ans, les plus jeunes étant protégés par les anticorps de leur mère transmis pendant la grossesse. A 10 ans, 80% des enfants ont produit des anticorps qui les immunisent toute leur vie. (27)

Cette infection est caractérisée au début par une fièvre élevée (39-40°C), associée à une angine érythémateuse ou érythématopultacée (avec une douleur pharyngée très intense), des douleurs abdominales et des vomissements. Quelques jours plus tard (24 à 48h) arrive l'éruption cutanée. (24) (27)

Cette éruption cutanée débute dans les plis : sous les aisselles, aux plis du coude et de l'aîne, puis s'étend vers d'autres parties du corps. Elle respecte les paumes et les plantes. En moins d'une semaine, l'éruption cutanée s'atténue et desquame. (24) (27)

Lorsqu'un diagnostic de scarlatine est posé, l'éviction de la collectivité est obligatoire (28). La scarlatine est contagieuse, se transmet dans les sécrétions nasales et pharyngées (27). Le portage pharyngé augmente, avec lui le risque d'infection secondaire et en particulier les infections invasives familiales (24).

Les complications de la scarlatine sont les mêmes que les angines à SBHA : le RAA, la GNA post streptococcique, et le syndrome post-streptococcique entre autres.

#### b. Rhumatisme articulaire aigu

Le risque de développer un RAA après une angine à SBHA non traitée est de 1 à 3%, mais il n'existe qu'entre l'âge de 4 et 25 ans. Un retard d'antibiothérapie de 7 à 9 jours n'augmenterait probablement pas ce risque. (24)

Le RAA aujourd'hui est rare, grâce aux traitements antibiotiques et à l'amélioration de la qualité de vie, on dénombre moins de 10 cas par an en France (24).

Le RAA est une réponse auto-immune tardive à une infection à SBHA non traitée, entraînant des réactions croisées avec les tissus humains comme le cœur, les articulations, le cerveau et la peau (24).

La clinique est variable, et peut se manifester par la combinaison (29) :

- D'une atteinte cardiaque : les trois tuniques du cœur peuvent être touchées, entraînant des fuites valvulaires, des troubles de la conduction et une atteinte péricardique.
- D'une atteinte articulaire : arthrite, arthralgies
- D'une atteinte cutanée : érythème marginé, nodules sous-cutanés
- D'une atteinte neurologique : chorée de Sydenham.

L'atteinte cardiaque est présente dans 60 à 70% des cas de RAA (29). C'est cette atteinte qui fait toute la gravité de cette complication (24). A terme, les valves cardiaques endommagées peuvent entraîner des complications telles que : des arythmies, des accidents thromboemboliques ou des endocardites infectieuses, pouvant conduire à une insuffisance cardiaque (29).

#### c. Glomérulonéphrite aiguë post streptococcique

Le risque de développer une GNA post streptococcique est rare, on dénombre 150 à 200 cas par an en France (24).

La GNA survient en général 15 jours suivant l'épisode streptococcique non traité. La clinique est un syndrome néphritique aigu avec : un début d'installation brutal, une insuffisance rénale aiguë, une protéinurie glomérulaire, une hématurie parfois macroscopique, une hypertension artérielle, et des Œdèmes. (30)

L'antibiothérapie de l'infection streptococcique ne semblerait pas prévenir la survenue d'une glomérulonéphrite (24), mais diminuerait probablement le risque de transmission de cette souche à d'autres sujets susceptibles de l'acquérir (31).

Lorsque la GNA est installée, un traitement antibiotique n'est pas utile à ce stade, seul un traitement symptomatique est envisagé. Il y a une guérison sans séquelles chez 90% des adultes et 80% des enfants. (30)



Seules les complications potentiellement graves d'une angine à SBHA expliquent l'intérêt d'un traitement antibiotique en cas d'angine bactérienne documentée (32). C'est pourquoi le diagnostic, le traitement et la surveillance de la pathologie sont importants.

#### 4. Prise en charge

##### a. Diagnostic

Les signes cliniques, d'installation rapide, associe une fièvre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) et une douleur constrictive de l'oropharynx (24). Une rougeur de l'oropharynx et un enduit blanchâtre peuvent parfois être retrouvés (33).

La clinique seule ne permet pas de déterminer l'origine virale ou bactérienne de l'infection. Bien que certains critères d'orientation de diagnostique (Tableau IV) permettent d'orienter le diagnostic.

*Tableau IV – Critères d'orientation de diagnostique (33)*

	Angine à streptocoques	Angine virale
Epidémiologie	Epidémie hivernale-printanière. Pic d'incidence entre 5 et 15 ans.	Toute l'année
Signes généraux	Début brutal, dysphagie intense, pas de toux, fièvre élevée	Début progressif, dysphagie modérée, toux, coryza, enrouement, diarrhée, arthralgies, myalgies
Signes locorégionaux	Erythème pharyngé intense, purpura du voile, exsudat, adénopathies satellites sensibles, éruption scarlatiforme	Vésicules (coxsackie, herpès), éruption évocatrice (syndrome pied-main-bouche), conjonctivite

Le diagnostic est différent et peut être orienté selon l'âge du patient, le calcul du score de Mac Isaac, et de la réalisation du TDR.

Le score de Mac Isaac (Tableau V) est un score permettant d'évaluer le risque qu'une angine soit due à SBHA. Il prend en compte l'âge du patient, et les symptômes de celui-ci (atteinte amygdalienne, adénopathie cervicale, absence de toux et fièvre).

Tableau V – Score de Mac Isaac

Critères composant le score de Mac Isaac	Nombre de points
Fièvre > 38°C	1
Absence de toux	1
Adénopathies cervicales sensibles	1
Atteinte amygdalienne (augmentation de volume, exsudat)	1
Age : 15 – 44 ans	0
≥ 45 ans	-1

Le TDR est un test de diagnostic rapide pour le dépistage des angines à SBHA. C'est un test immunochromatographique sur membrane permettant de détecter un antigène spécifique des SBHA. Ainsi, un résultat positif oriente un diagnostic d'angine à SBHA et un test négatif révèle que l'angine ne serait pas due aux SBHA.

Ainsi la stratégie de prise en charge d'une angine érythémateuse ou érythématopultacée (Figure 5) est la suivante :

- Chez l'enfant de moins de 3 ans : l'angine est présumée d'origine virale. Dans ce cas, le TDR et un traitement antibiotique sont inutiles.
- Chez l'enfant de 3 à 15 ans : un TDR doit être réalisé, et un traitement antibiotique prescrit seulement si celui-ci est positif.
- Chez l'adulte (≥ 15 ans) : le score de Mac Isaac doit être calculé,
  - Si celui-ci est < 2 : un TDR et un traitement antibiotique sont inutiles, un traitement symptomatique doit être prescrit.
  - Si celui-ci est ≥ 2 : un TDR doit être réalisé, et un traitement antibiotique prescrit seulement si celui-ci est positif.

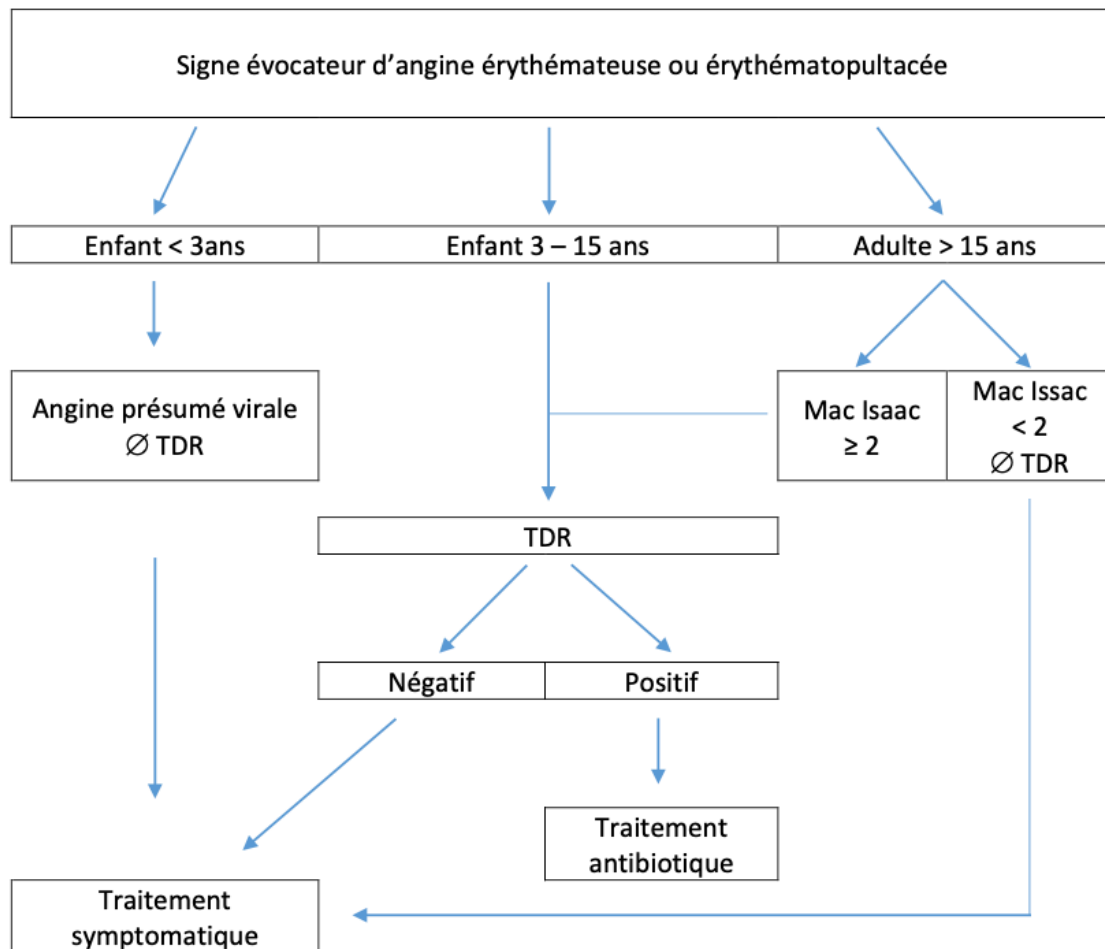


Figure 5 - Stratégie de prise en charge d'une angine érythémateuse ou érythématopultacée

Les facteurs de risque de RAA doivent rentrer en compte : si un des facteurs est présent un traitement antibiotique devra être prescrit le cas échéant (33).

Les facteurs de risque de RAA sont :

- Antécédents personnels de RAA
- Age compris entre 5 et 25 ans avec épisodes multiples d'angine à SBHA, un séjour en zone endémique de RAA (Afrique, DOM-TOM), ou à certains facteurs environnementaux (conditions sociales, sanitaires et économiques, promiscuité, collectivité fermée). (26)

Les cultures bactériennes ne sont pas recommandées en pratique courante dans le diagnostic des SBHA. Mais elles peuvent exceptionnellement être utilisées dans la recherche de résistance aux macrolides ou kétolides. (26)

## b. Traitement

Deux types de traitements sont envisagés suivant le diagnostic :

- Un traitement antibiotique
- Un traitement symptomatique

### a. Le traitement antibiotique :

Les objectifs de la prescription d'antibiotique dans les angines à SBHA sont :

- D'accélérer la disparition des symptômes. En moyenne elle est de 3 à 5 jours (24). Bien que la guérison soit spontanée sans antibiotique, la diminution de la durée des symptômes est conditionnée par la précocité de la prescription (26).
- De diminuer la dissémination du SBHA à l'entourage et d'éradiquer le portage (en moyenne le patient n'est plus contagieux après 24h d'antibiotique) (26).
- De diminuer les complications post-streptococciques, en particulier le RAA.
- De réduire le risque de suppuration locorégionale.

A noter qu'un traitement retardé n'altère en rien l'effet protecteur de l'antibiothérapie vis-à-vis du risque de survenue d'un RAA. L'antibiotique peut donc être commencé jusqu'à 9 jours post symptômes. (26)

Les recommandations actuelles sont (Tableau VI) (24) :

- En première intention l'Amoxicilline.
- En seconde intention, en cas d'allergie aux pénicillines, sans allergies aux céphalosporines : Céfuroxime – axétil (pour les adultes) ou Cefpodoxime (pour les enfants et les adultes) ou Céfotiam (pour les adultes).
- En troisième intention, en cas de contre-indication aux bêta-lactamines : un macrolide (Azithromycine, Clarithromycine ou Josamycine).

Les traitements de courtes durées sont à privilégier chez les patients pour une meilleure observance. (33)

Tableau VI - Posologie des antibiotiques indiqués dans les angines à SBHA (24)

Traitement court des angines à SBHA 1 <sup>er</sup> choix				
	Posologie adulte	Posologie enfant	Nombre de prises	Durée (jours)
<b>Amoxicilline</b>	2g/j	50mg/kg/j	2	6
Alternative en cas d'allergie à l'amoxicilline sans allergie aux céphalosporines				
<b>Céfuroxime-axétil</b>	500mg/j	-	2	4
<b>Cefpodoxime proxétil</b>	500mg/j	8mg/kg/j	2	5
Alternative en cas de contre-indication aux bêta-lactamines (pénicilline et céphalosporine)				
<b>Azithromycine</b>	500mg/j	20mg/kg/j	1	3
<b>Clarithromycine (LP)</b>	500mg/j	-	1	5
<b>Clarithromycine standard</b>	500mg/j	15mg/kg/j	2	5
<b>Josamycine</b>	2g/j	50mg/kg/j	2	5

b. Le traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique, par définition, vise à améliorer le confort du patient, en améliorant les symptômes que celui-ci ressent.

Le traitement antalgique et/ou antipyrétique est donc le seul traitement de l'angine présumé virale. (33)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes ne sont pas recommandés dans le traitement symptomatique. Il n'y a aucune donnée aujourd'hui permettant d'établir leurs intérêts dans les angines non bactériennes. Ils sembleraient même délétères en majorant le risque de complications locorégionales suppurées (tel que les phlegmons amygdalien, cellulite cervicale et médiastinite) (24).

Les AINS exposent à une aggravation de l'infection, probablement par altération de la réponse immunitaire (34). Le paracétamol est donc l'antalgique à privilégier.

#### IV. La pathologie de la pollakiurie et douleur mictionnelle

##### 1. Définition de la pathologie

Appelée communément infection urinaire (IU), ou cystite, ce sont des infections bactériennes touchant la vessie (35). Touchant majoritairement les femmes, on estime que 40 à 50% de celles-ci ont au moins une IU au cours de leur vie (36).

Physiologiquement, la vessie est stérile (37), mais lorsqu'une colonisation bactérienne a lieu, on peut retrouver un tableau clinique d'apparition plus ou moins brutale, regroupant une pollakiurie, des brûlures mictionnelles et une émission d'urine troubles parfois hématurique (24).

Par définition :

- « La pollakiurie correspond au fait d'aller aux toilettes plus de 7 fois par journée et/ou plus d'une fois par nuit pour uriner en petite quantité. » (38)
- Une brûlure mictionnelle est une douleur ressentie au moment d'uriner.
- L'émission d'urine hématurique correspond à la présence de sang dans les urines. (39)

La bactérie *E. coli* est la principale cause d'IU (entre 70 et 95% des cas) (24) (36) précédant *Staphylococcus saprophyticus* et d'autres entérobactéries comme *Proteus mirabilis* ou *Klebsiella* mais les ouvrages divergent quant à leurs fréquences.

Les IU regroupent plusieurs tableaux cliniques, mais pour rester en adéquation avec le sujet de la dispensation sous protocole, concernant uniquement les cystites aiguës simples chez la femme, nous n'allons pas toutes les décrire. Nous ne parlerons pas des IU concernant l'homme, les enfants ou encore la femme enceinte ; mais nous allons développer la cystite aiguë simple, nous allons définir les critères pour qualifier une cystite récidivante ou à risque de complication, et la pyélonéphrite.

#### a. Cystite aiguë simple

Cette forme d'IU par définition affecte uniquement la femme « jeune », sans uropathie et sans contexte particulier (24). Par terminologie, une cystite aiguë simple n'a aucun facteur de risque de complication (40).

On définit comme femme « jeune » une femme âgée de 16 à 65 ans, car passé cet âge le sujet peut être considéré comme un sujet dit « fragile » (sujet abordé plus bas : II. 1. c.). Si les femmes sont plus touchées par les cystites aiguës, cela s'explique par la physiologie : leur urètre (canal reliant la vessie à l'extérieur) est plus court que leurs homonymes masculins, l'entrée des bactéries dans la vessie s'en trouve donc facilitée. (35)

Le début d'une cystite aiguë est généralement brutal, rarement progressif. Les signes cliniques d'IU sont présents, sans fièvre ni douleur lombaire. (24)

#### b. Cystite aiguë récidivante

L'HAS définit une cystite aiguë de « récidivante » lorsque l'on retrouve au moins 4 épisodes de cystite aiguë pendant une période de 12 mois, sans facteur de risque de complication. (41)

#### c. Cystite à risque de complication

L'HAS définit une cystite aiguë à « risque de complication » lorsqu'au moins un facteur de risque est présent (41). La présence d'au moins un facteur de risque peut potentiellement rendre l'infection plus grave ou plus difficile à éradiquer.

Les ouvrages s'entendent sur cette liste de complications (24) (36) (40) :

- Toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (comme un résidu vésical, un reflux, une lithiase, une tumeur, un acte chirurgical récent, ...)
- Certains terrains particuliers : le jeune enfant, le sexe masculin, la femme enceinte, le sujet âgé (le sujet de plus de 75 ans ou 65 ans avec au moins 3 critères de fragilité selon Fried – voir Tableau VII)

- Une immunodépression
- Une insuffisance rénale chronique sévère (lorsque la clairance est < 30 mL/min).

Le diabète n'est plus inclus dans les facteurs de risque de complication : les IU sont plus fréquentes dans cette pathologie mais n'en sont pas plus à risque.

Tableau VII - Liste des critères de Fried (24)

CRITÈRE DE FRIED	
Critères	Perte de poids involontaire au cours de la dernière année Vitesse de marche lente Faible endurance Faiblesse, fatigue Activité physique réduite

#### d. Pyélonéphrite

Une pyélonéphrite aiguë est « une IU localisée dans un rein et dans la voie urinaire allant de ce rein à la vessie (uretère) » (42). Elle peut faire suite à une cystite aiguë, ou être d'apparition brutale. C'est pourquoi il faut pouvoir la distinguer d'une cystite aigue simple.

Une pyélonéphrite peut survenir après un épisode de cystite : avec la triade pollakiurie, douleur mictionnelle et émission d'urine troubles parfois hématurique ; les symptômes apparaissent souvent brutalement (24) (42) :

- Une altération de l'état général, un malaise, une **fièvre supérieure à 38,5°C**.
- Des **douleurs dans la région lombaire** (au niveau des fosses lombaires) et/ou abdominale. En général la douleur se situe d'un seul côté, pouvant apparaître spontanément ou à la palpation, et pouvant irradier sous les côtes ou descendre vers le pubis.
- Des **troubles digestifs**, tel que des nausées ou des vomissements, des diarrhées et des ballonnements.



Cette IU est généralement prise en charge en ambulatoire, mais peut aussi nécessiter une hospitalisation selon la gravité et le contexte clinique. (24)

## 2. Prise en charge

Pour la prise en charge nous n'allons développer que celle de la cystite aiguë simple, la seule qui est concernée par la dispensation sous protocole. Nous aborderons également la notion des résistances aux antibiotiques dans les traitements envisagés.

Les objectifs de la prise en charge sont de soulager la douleur, guérir de l'infection et prévenir les complications. (43)

### a. Diagnostic

Le diagnostic clinique repose sur les signes seuls ou associés de brûlures et douleurs mictionnelles, une pollakiurie, et des mictions répétées. Il est possible de retrouver une hématurie dans 30% des cas. (44)

Tout risque de complication doit être recherché et écarté (45). Pour rappel, ils sont : une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, une insuffisance rénale sévère, une grossesse, un âge de plus de 75 ans ou 65 ans avec la présence d'au moins 3 critères de Fried. Ainsi que la pyélonéphrite (fièvre, et douleurs lombaires).

L'indication et la réalisation d'un Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU) est inutile. L'évolution d'une cystite aiguë simple est favorable, spontané et fréquente après une simple cure, le risque de pyélonéphrite aiguë par voie ascendante étant minime. (46)

L'ensemble des recommandations actuelles (15) (24) (43) (44) (47) s'entendent sur l'utilisation d'une bandelette urinaire (BU) pour la recherche de la présence de leucocytes (globules blancs) et de nitrites, qui sont produits lors d'une IU.

Ainsi, si la BU est négative une cystite peut être exclue et un traitement antibiotique est inutile. Mais si la BU est positive, la prescription d'antibiotique en dose unique ou sur une courte période (suivant les recommandations) doit être envisagée car le résultat est en faveur d'une infection.

#### b. Traitement

L'augmentation des résistances aux antibiotiques implique d'utiliser ceux-là suivant les recommandations actuelles. En effet, la cystite aiguë simple étant une pathologie fréquente, il est important d'actualiser et de suivre ces recommandations.

La résistance croissante vis-à-vis des fluoroquinolones et des céphalosporines, ainsi que la nécessité de privilégier les antibiotiques ayant le plus faible impact sur le microbiote intestinal et l'environnement permettent de justifier l'utilisation des antibiotiques actuels. La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) permet de résumer ces points (48) :

Le principal germe responsable d'IU étant *E. coli*, il est utile de regarder sa sensibilité en fonction des différents antibiotiques.

La résistance de *E. coli* aux fluoroquinolones a augmenté durant les 10 dernières années. On note une résistance proche de 5% chez la femme « jeune ». Mais le risque avec les fluoroquinolones réside dans l'administration répétée chez un même patient : il y a un risque de sélection de souches moins sensibles. De plus, les fluoroquinolones ont un important impact sur le microbiote intestinal.

La SPILF admet qu' « il faut donc éviter les prescriptions répétées de fluoroquinolones chez un même patient et ne pas les utiliser en traitement probabiliste chez un patient déjà traité par quinolones dans les 6 mois précédents (quelle qu'en ait été l'indication) ». (48)

La résistance de *E. coli* aux céphalosporines via la production d'une BLSE est en augmentation. De ce fait, les antibiotiques ayant une action contre *E. coli*

producteur de BLSE doivent être préservés, comme les carbapénèmes par exemple. Les autres alternatives doivent être privilégiées.

L'augmentation préoccupante des résistances de *E. coli* en fonction des antibiotiques (Tableau VIII) peut-être résumé :

Tableau VIII - Sensibilité des souches de *E. coli* en fonction des antibiotiques (48)

Résistance	Antibiotique	Souches non sensibles
<5%	Fosfomycine-trométamol	3%
	Nitrofurantoïne	2%
Proche de 5%	Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération	4-5%
	Aztréonam	+/- 5%
	Fluoroquinolones*	3-5%
10 à 20%	Fluoroquinolones**	10-25%
	Pivmécillinam**	12-15%
>20%	Amoxicilline	45%
	Amoxicilline-acide clavulanique	23-35%
	TMP-SMX	23%

\* : cystites simple et âge < 65 ans.

\*\* : IU à risque de complication, tous types d'IU confondus.

C'est pourquoi, les recommandations actuelles pour traiter la cystite aiguë simple après la positivité d'une BU sont (15) (43) (44) (48) :

- En première intention : Fosfomycine-trométamol (3g) en dose unique.
- En seconde intention : Pivmécillinam (400mg x2/j) pendant 5 jours.

Pour le traitement de troisième intention, les recommandations sont contradictoires.

Le VIDAL (43) et E. PILLY (24) s'accordent qu'il n'y a pas de troisième intention, et qu'un ECBU doit être réalisé pour guider la stratégie d'antibiotique.

Alors que l'HAS (44) s'appuie sur les recommandations du SPILF de 2015 (49), indiquant une troisième intention « de dernier recours » avec les fluoroquinolones (en prise unique : Ciprofloxacine et Ofloxacine) ou la Nitrofurantoïne pendant 5 jours.

### c. Evolution

Il est important de noter que la cystite aiguë simple se guérit rapidement grâce au traitement antibiotique. Les symptômes peuvent néanmoins persister quelques jours (2 à 3 jours) après le traitement, surtout s'il a été administré un traitement monodose. (47)

En cas d'échec, un ECBU doit être réalisé, et la suite de la prise en charge sera calquée sur une cystite à risque de complication. (15)

### d. Arbre décisionnel

La Figure 6 représente l'arbre décisionnel à suivre pour la prise en charge de la cystite aiguë simple.

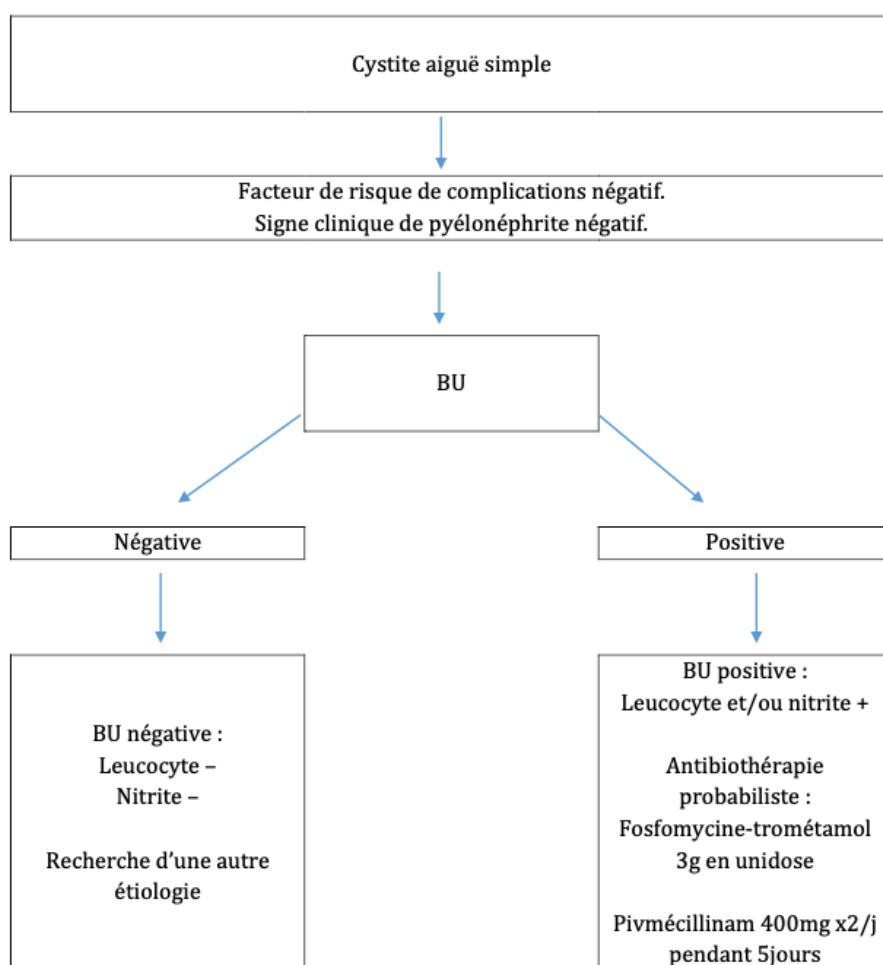


Figure 6 - Arbre décisionnel de la prise en charge de la cystite aiguë simple

## V. Intérêt des tests de diagnostic

Selon l'article L5221-1 (50) du Code de la santé publique (CSP), le test rapide d'orientation diagnostic (TROD) angine et les BU sont des Dispositifs Médicaux de diagnostic In Vitro. Utilisés dans le but de « fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou pénitentiel, ou une anomalie congénitale, pour contrôler des mesures thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa comptabilité avec des receveurs potentiels. »

### 1. Le TROD de l'angine

#### a. Principe

Le principe du TROD angine à SBHA est de mettre en évidence les antigènes de paroi de cette bactérie à partir d'un prélèvement pharyngé. C'est un test utilisant une méthode « sandwich » de capture, dite immunochromatographique sur membrane. (51)

Trois zones sont présentes sur la bandelette (Figure 7) :

- Une zone d'immersion, où le prélèvement sera déposé : des anticorps anti-SBHA sont conjugués à des particules de latex marqués.
- Une zone test : un anticorps anti-SBHA est fixé au niveau de cette zone.
- Une zone contrôle : un anticorps antiparticule de latex est fixé au niveau de cette zone.

Si les antigènes de paroi du SBHA sont présents, ils se lient aux anticorps marqués aux particules de latex (Figure 8). Le mélange va ensuite migrer par chromatographie le long de la membrane, passant et s'accrochant au niveau de la zone test (Figure 9), puis continuera de migrer et s'immobilisera sur l'anticorps contrôle.



Figure 7 - Schéma des différentes zones de la bandelette du TROD angine (51)

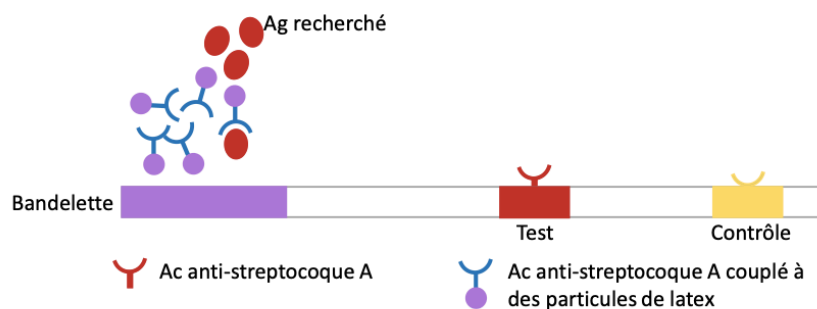


Figure 8 - Schéma de la liaison Ag SBHA et Ac anti-SBHA marqué de la bandelette du TROD angine (51)

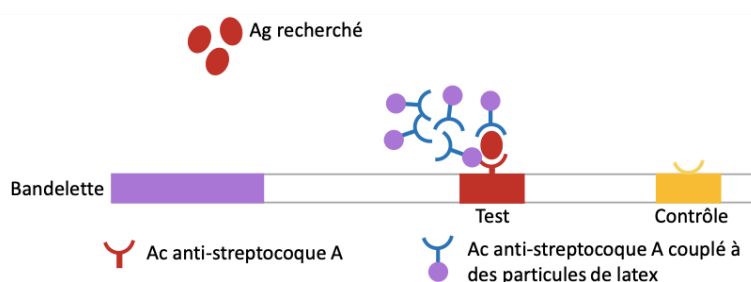


Figure 9 - Schéma de la liaison du complexe Ag-Ac anti-SBHA au niveau de la zone test du TROD angine (51)

L'antigène de paroi du SBHA recherché par la plupart des TROD angine actuels est le polysaccharide C du groupe A. Le polysaccharide C est l'antigène de paroi des streptocoques, en théorie spécifique de SBHA. (52)

Les réactifs utilisés pour réaliser l'extraction de l'échantillon sont le nitrite de sodium et l'acide acétique. (51) (53)

L'ANSM a publié un rapport de l'état des lieux des tests oropharyngés rapides des angines à SBHA en décembre 2019 (Annexe 1), visant à étudier la performance des différents tests actuellement sur le marché.

D'après le site ameli.fr, la fiabilité des TROD angine doivent avoir une sensibilité supérieure à 90% et une spécificité > 95%. (54)

## b. Interprétation

Le résultat du test peut être interprété en regardant la zone test et la zone contrôle de la bandelette (Figure 10).

- Lorsque la zone contrôle n'est pas du tout colorée, les résultats sont invalides. Un autre test doit être réalisé, car la zone contrôle permet de valider la bonne réalisation du TROD.
- Lorsque seule la zone contrôle est colorée, le résultat est négatif. Une angine à SBHA est très peu probable.
- Lorsque les zones test et contrôle sont colorées, même faiblement, le résultat est positif. Une angine à SBHA est suspectée.

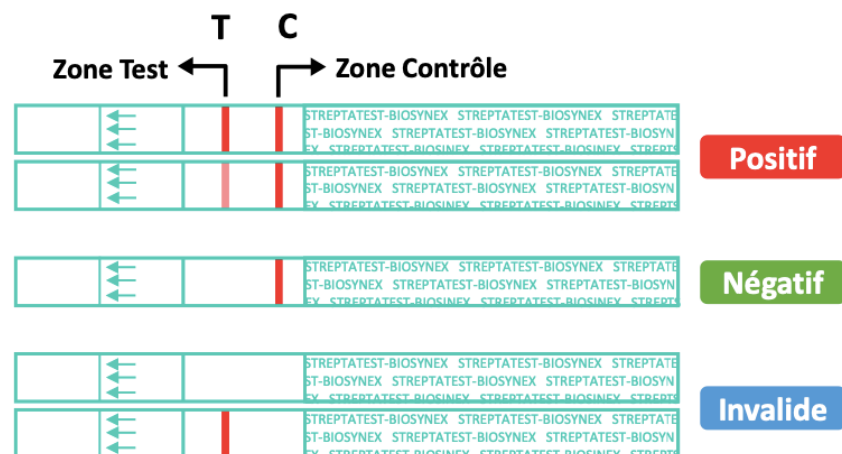


Figure 10 - Interprétation d'une bandelette de TROD angine (51)

### c. Utilisation

La réalisation d'un TROD angine se réalise en 4 temps (54) (55) (56) (57) :

- Le prélèvement : s'aider d'un abaisse-langue pour visualiser la gorge, et prélever au niveau des zones inflammatoires. Il faut éviter le contact avec les joues, la langue ou encore les dents et les gencives.
- La préparation des réactifs : introduire le ou les réactifs dans le tube d'extraction (en fonction des différents tests).
- L'extraction de l'échantillon : introduire l'écouvillon dans le tube d'extraction et réaliser une dizaine de rotations dans la solution. Attendre le temps précisé par le test puis exprimer l'écouvillon.
- La lecture du test : plonger la bandelette du TROD angine dans le tube, et lire le résultat suivant le temps indiqué par le test.

## 2. La bandelette urinaire

### a. Principe

La BU permet d'orienter le diagnostic d'une cystite par la mise en évidence dans les urines de leucocytes et/ou de nitrites. (58)

Les leucocytes sont détectés par la présence d'une estérase granulocytaire, provenant des leucocytes intacts ou lysés, témoins d'une inflammation (49). Le seuil de détection est de  $10^4$  leucocytes/mL. (59) (60)

Une leucocyturie signale uniquement une inflammation, elle n'est pas spécifique pour autant d'une IU (61). L'absence de leucocyturie sur la BU a une valeur prédictive négative (VPN) de 97-99%. (61)

Les nitrites sont détectés par la présence de nitrate réductase, produite uniquement par certaines bactéries. Cela concerne donc les entérobactéries (comme *E. coli*) et non les bactéries à Gram positif comme les *entérocoques* et les *staphylocoques*. Le seuil de détection est de  $10^5$  UFC/mL (24) (49). Ce seuil ne sera atteint que si les urines séjournent suffisamment longtemps dans la vessie, pour permettre aux bactéries de convertir suffisamment les nitrates en nitrites. Ce temps doit être supérieur à 4 heures. (49)

La présence de nitrate réductase montre l'existence d'une bactérie qui en possède une, transformant les nitrates alimentaires en nitrites. (61)

Une BU n'a pas une bonne sensibilité pour détecter une IU, mais a de bonnes valeurs de spécificités. Le Tableau IX répertorie ces valeurs.



Tableau IX - seuils de sensibilité et spécificité d'une BU (61)

	Sensibilité	Spécificité
Présence de leucocytes seuls sur la BU	62-82%	82-90%
Présence de nitrites seuls sur la BU	48%	96,5 – 97,5%
Présence de leucocytes et de nitrites sur la BU	« faible »	98 – 99,5%

### b. Interprétation

La BU est considérée comme positive lorsqu'elle détecte la présence de leucocytes et / ou de nitrites.

### c. Utilisation

Un résultat fiable via les BU est obtenu si le prélèvement des urines est effectué avec rigueur :

- Lavage de main au savon avant d'effectuer le prélèvement. (58)
- Une toilette périnéale préalable n'est pas nécessaire. (49)
- Le prélèvement d'urine doit être réalisé à partir du deuxième jet d'urine, dans un récipient propre, rincé à l'eau claire, mais non stérile. L'utilisation d'antiseptique peut fausser le résultat (24) (49) (58). Pour respecter le temps de séjour supérieur à 4h pour les nitrites, il est préférable d'utiliser les urines du matin. (58)
- La bandelette sera trempée dans l'urine fraîche, et la lecture sera faite à température ambiante, 1 à 2 minutes après le trempage. (49)

## Deuxième partie : La dispensation protocolisée ; décrets, arrêtés et circulaires ; conditions d'application.

### I. Historique

#### 1. Ma santé 2022

La stratégie « Ma santé 2022 », annoncée dès septembre 2018 par le Président de la République, possède deux objectifs principaux :

- Réduire les inégalités d'accès aux soins
- Acquérir une meilleure coopération entre les professionnels de santé.

Afin de permettre une meilleure prise en charge des patients et de leur permettre un accès permanent aux soins, le projet vise à faire collaborer les soignants entre eux ; évitant ainsi les consultations aux urgences à défaut d'autre solution.

C'est en s'organisant autour de structures d'exercice coordonné : telles que les Maisons de Santé Pluridisciplinaires (MSP) ou les Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS), que les soins de proximité devront pouvoir s'organiser.

In fine, la qualité et la pertinence des soins seront meilleures pour les patients grâce à la mise en place de parcours de soins. (62)

L'Assemblée Nationale désigne Thomas Mesnier comme rapporteur général du projet de loi « Ma santé 2022 ». Il dépose plusieurs amendements pour défendre la nécessité du partage des tâches entre les professionnels de santé, dont celui qui nous intéresse pour ce travail : la dispensation sous protocole. (63)

## 2. La dispensation protocolisée

Dans la chronologie :

- Le sénat adopte le projet de loi relatif à l'organisation et à la transformation du système de santé le 16 juillet 2019. (64)
- La publication des protocoles permettant la délivrance de certains médicaments listés par les professionnels de santé de ville, autres que les médecins, a été publiée le 8 mars 2020. (65)
- Le décret fixant les conditions et les modalités de mise en œuvre de ces protocoles est paru le 12 janvier 2021. (66)
- L'arrêté fixant la liste des pathologies et des médicaments pouvant faire l'objet d'une délivrance par les pharmaciens d'officine, a été publié le 5 mai 2021. (67)

4 protocoles ont été envisagés : la rhino-conjonctivite allergique saisonnière de patients de 15 à 50 ans (renouvellement de traitement), la pollakiurie et brûlures mictionnelles chez la femme de 16 à 65 ans, l'odynophagie chez les patients de 6 à 45 ans et l'éruption vésiculeuse prurigineuse chez l'enfant de 12 mois à 12 ans. (2)

Nous nous intéresserons dans ce travail seulement à 2 protocoles : l'odynophagie chez les patients de 6 à 45 ans et la pollakiurie et les brûlures mictionnelles chez la femme de 16 à 65 ans ; soit les deux seuls protocoles qui incluent l'utilisation d'antibiotique, et les deux seuls concernés par l'arrêté du 5 mai 2021. Ainsi, seules les informations relatives à l'exercice du pharmacien d'officine seront abordées.

## II. Les protocoles de coopération (68) (69)

Les protocoles de coopération visent à prendre en charge deux pathologies différentes, ayant une base commune.

### 1. Pour quoi ?

Le protocole de coopération vise à prendre en charge :

- **L'odynophagie chez les patients de 6 à 45 ans.**
- **La pollakiurie et les brûlures mictionnelles chez la femme de 16 à 65 ans.**

Par définition :

- L'odynophagie est une « douleur ressentie au niveau du pharynx au cours de la déglutition ». (70)
- La pollakiurie est le « fait d'aller aux toilettes plus de 7 fois par journée et/ou plus d'une fois par nuit pour uriner en petite quantité ». (38)

### 2. Par qui ?

#### a. Les acteurs

Les acteurs concernés sont : le médecin généraliste et un pharmacien d'officine exerçant dans une structure pluri-professionnelle.

On définit comme :

- **Déléquant** : le médecin généraliste
- **Délégué** : le pharmacien d'officine

Le délégué peut pratiquer des actes dérogatoires.

## b. La structure pluri-professionnelle

La dispensation protocolisée ne peut se faire qu'à condition d'un exercice coordonné dans une structure pluri-professionnelle. Plusieurs structures sont dédiées à l'exercice coordonné (2) :

**Les Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS) :** « professionnels de santé regroupés, le cas échéant, sous la forme d'une ou de plusieurs équipes de soins primaires, d'acteurs assurant des soins de premier ou de deuxième recours, (...) et d'acteurs médico-sociaux et sociaux concourant à la réalisation des objectifs du projet régional de santé ». (71)

**Les Maisons de Santé Pluriprofessionnelles (MSP) :** « une personne morale constituée entre des professionnels médicaux, auxiliaires médicaux ou pharmaciens ». (72)

**Les Centres de Santé Pluridisciplinaires :** « structures sanitaires de proximité, dispensant des soins de premier recours et, le cas échéant, de second recours et pratiquant à la fois des activités de prévention, de diagnostic et de soins, au sein du centre, sans hébergement, ou au domicile du patient. Ils assurent, le cas échéant, une prise en charge préprofessionnelle, associant des professionnels médicaux et des auxiliaires médicaux ». (73)

**Les équipes de soins primaires (ESP) :** « ensemble de professionnels de santé constitué autour de médecins généralistes de premier recours, choisissant d'assurer leurs activités et soins de premier recours (...) sur la base d'un projet de santé qu'ils élaborent. Elle peut prendre la forme d'un centre de santé ou d'une maison de santé ». (74)

## c. Les actes dérogatoires

Les actes dérogatoires sont définis comme « les décisions prises par le délégué, sans participation du délégant ».

Sont qualifiés d'actes dérogatoires suivant les protocoles :

- **Protocole de l'odynophagie chez les patients de 6 à 45 ans**
  - L'élimination des critères d'exclusion
  - L'inspection clinique, soit la vérification des amygdales
  - La prise de paramètre (FC, FR, TA)
  - La pose de l'indication de la réalisation d'un score de Mac Isaac et l'exécution de celui-ci
  - L'indication, l'exécution et l'interprétation d'un TROD angine
  - La décision de la conduite à tenir en fonction du score de Mac Isaac et du TROD angine
  - Le diagnostic d'angine après l'élimination des diagnostics différentiels
  - L'élimination des critères de gravité
  - La prescription de traitement le cas échéant : des antalgiques de palier I, des antibiotiques adaptés
  - La prescription d'un arrêt de travail si nécessaire
- **Protocole de la pollakiurie et la brûlure mictionnelle chez la femme de 16 à 65 ans**
  - L'élimination des critères d'exclusion
  - L'examen clinique, la percussion des fosses lombaires
  - La réalisation et l'interprétation d'une BU
  - L'établissement d'un diagnostic
  - Le choix de l'antibiotique
  - La prescription de l'antibiotique via une ordonnance type
  - La prescription d'un ECBU en cas d'allergie à la Fosfomycine et au Pivmécillinam

### 3. Où ?

La consultation ne peut avoir lieu qu'à la pharmacie, où un espace de confidentialité est obligatoire.

Comme le délégant et le délégué font partie d'une même équipe pluridisciplinaire, il est nécessaire de partager un logiciel commun. Chacun avec une licence nominative, mais leur permettant de partager toutes les informations nécessaires à la bonne prise en charge du patient, en temps réel.

#### 4. Pour qui ?

Les patients concernés par le protocole :

- Ont le délégant comme médecin traitant
- N'ont pas refusé l'accès à leur dossier au délégué
- Ne présentent pas de critère d'exclusion

Lorsque le patient est mineur, un représentant légal est responsable.

Les critères d'exclusion sont multiples et permettent de ne pas prendre en charge, en officine, un patient qui nécessite une consultation médicale. On en répertorie trois : lors de l'interrogatoire et de l'examen du dossier, lors de l'examen clinique, et durant la prise en charge.

#### 5. Information du patient

Il est indispensable que le délégué informe oralement le patient ou son représentant légal le cas échéant et recueille son consentement avant de débiter la prise en charge.

Le délégué doit expliquer le déroulé de la consultation et doit demander le consentement du patient.

L'intérêt de cette démarche coopérative est de faciliter le parcours de soin du patient. Ainsi si celui-ci refuse la prise en charge, il sera orienté vers son médecin traitant. Le délégué peut alors annoter dans le dossier du patient des informations.

#### 6. Intervention du délégant

##### a. Relation délégant – délégué

La communication entre le délégant et le délégué doit être possible quelle que soit la situation. Ainsi, le délégant doit toujours être joignable : du moins par téléphone ou en téléconsultation.

L'arbre décisionnel, qui aide à la prise en charge par le délégué, est converti en formulaire dans le logiciel commun et est intégré au dossier du patient. C'est grâce à cela que le délégant peut voir les différentes prises en charges qu'a effectué le délégué.

Lorsque le patient présente un ou plusieurs critère(s) d'exclusion(s), les deux acteurs se contactent pour que le délégant reçoive le patient pour une consultation dans les 24h au maximum.

#### b. Absence du délégant ou du délégué

Il est possible que le délégant s'absente durant un laps de temps plus ou moins long. Ainsi :

- Si le délégant est absent pour une durée inférieure à 2 mois : il doit désigner un de ses confrères au délégué comme remplaçant. Ce confrère sera joignable et devra recevoir le patient au même titre que le délégant, dans les mêmes conditions.
- Si le délégant est absent pour une durée supérieure à 2 mois : le protocole est suspendu (sauf s'il est remplacé par un médecin délégant)

Il en va de soi, que lorsque le délégué est absent, le délégant reçoit les patients.

#### c. Suivi des prises en charge

Outre le fait que le délégant puisse suivre les consultations via le logiciel partagé, il doit vérifier plusieurs points via un groupe d'analyse de pratique tous les trimestres. Durant ces groupes d'analyses seront abordés les grilles de Revue de Mortalité et de Morbidité (RMM), et les différents indicateurs.



### i. Le groupe d'analyse

Le groupe d'analyse regroupe l'ensemble des déléguants et délégués de l'établissement de santé. Ainsi, médecins et pharmaciens se réunissent tous les trimestres pour aborder les différentes prises en charge effectuées.

### ii. Revue de Mortalité et de Morbidité

Une RMM est « une analyse collective, rétrospective et systémique de cas marqués par la survenue d'un décès, d'une complication, ou d'un évènement qui aurait pu causer un dommage au patient, et qui a pour objectif la mise en œuvre et le suivi d'actions pour améliorer la prise en charge des patients et la sécurité des soins ». (75)

C'est une analyse qui prend compte des éléments organisationnels, techniques et humains.

In fine, les protagonistes s'interrogent sur les forces et les vulnérabilités qui existent dans les différentes prises en charge, afin d'améliorer la qualité et la sécurité des soins.

### iii. Les indicateurs

Le groupe d'analyse peut s'appuyer sur 3 indicateurs différents (Tableau X) :

- Les indicateurs d'activité
- Les indicateurs de qualité
- Les indicateurs de satisfaction des patients

Tableau X - Les différents indicateurs étudiés par le groupe d'analyse

Indicateurs d'activité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de consultations pour un mal de gorge en hausse chez le pharmacien, et en baisse chez le médecin (hors critères d'exclusion)</li> <li>- Nombre de patients inclus dans le protocole de coopération en hausse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de consultations pour une cystite simple en hausse chez les pharmaciens, et en baisse chez les médecins (hors critères d'exclusion)</li> <li>- Nombre de patientes incluses dans le protocole de coopération en hausse</li> </ul>
Indicateurs de qualité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de reprises par le médecin déléguant / nombre de patients inclus</li> <li>- Nombre de re-consultations au protocole</li> <li>- Nombre de réunions d'analyse de pratique minimum 1 par trimestre</li> </ul>	
Indicateurs de satisfaction des patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de refus/nombre de patients inclus</li> <li>- Enquête de satisfaction après la prise en charge à 3 mois après la mise en place du protocole et puis à 18 mois et 36 mois.</li> </ul>	

Suivant les résultats obtenus à ces différents indicateurs, l'arrêt du protocole peut être envisagé si :

- Le nombre d'appels au médecin déléguant par le patient inclus devenait >50%
- L'enquête de satisfaction révélait un mécontentement ou un sentiment d'insécurité chez 30% des patients.

#### iv. Le suivi des événements indésirables

Les deux acteurs doivent déclarer tout événement indésirable.

Les événements indésirables doivent être rédigés sur une fiche d'événement indésirable et peuvent, si le médecin déléguant le juge nécessaire, déclencher une séance d'analyse de la pratique.

Durant cette séance d'analyse des actions correctives peuvent être apportées.

### III. Prise en charge de l'odynophagie par le pharmacien d'officine dans le cadre d'une structure pluri-professionnelle (68)

#### 1. Formation du pharmacien

##### a. Prérequis

Le prérequis nécessaire à l'application du protocole est l'autorisation d'installation par les pouvoirs publics en tant que pharmacien d'officine. (76)

Pour exercer l'art pharmaceutique, plusieurs conditions sont nécessaires.

La première est de **détenir un doctorat en pharmacie**. La formation compte au moins 6 ans d'étude et la soutenance d'une thèse d'exercice.

La seconde est d'être de **nationalité française, citoyen andorran, ressortissant d'un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen**, ou ressortissant d'un pays dans lequel les Français peuvent exercer la pharmacie lorsqu'ils sont titulaires du diplôme qui en ouvre l'exercice aux nationaux de ce pays.

La troisième et dernière condition est d'être **inscrit à l'Ordre des pharmaciens**. Plus spécifiquement la section A ou D pour les pharmaciens d'officine de France métropolitaine et la section E pour les pharmaciens d'Outre-mer.

##### b. La formation du pharmacien pour la prise en charge de l'odynophagie

Une formation de 10 heures est nécessaire pour que le pharmacien puisse pratiquer ces actes dérogatoires. Cette formation, visant à « l'appropriation des savoirs et à l'application des recommandations », devra être effectuée avant la mise en place du protocole de coopération.

Cette formation sera délivrée par l'ensemble des médecins délégués du protocole. Parmi ces médecins, il doit y avoir au moins un maître de stage des universités).

Un médecin généraliste peut être maître de stage des universités à partir de trois années d'exercice libéral. Ce grade est donné par l'ARS pour une durée de cinq ans (77). Un des rôles des maîtres de stage des universités est de transmettre et partager leurs expériences, leurs visions du métier (78), ce qui est une qualité utile pour le protocole de délégation.

La formation dispensée est issue de l'ITEM 146 du campus d'ORL (collège français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale) de l'Université Numérique Francophone des Sciences de la Santé et du Sport (Unf3s). (26) (79)

3 parties sont abordées :

- La première partie présentant le déroulé du protocole clinique
- La deuxième partie traitant le TROD angine et la thérapeutique
- La troisième partie évaluant les savoirs

i. Le déroulé du protocole clinique

La principale compétence à acquérir est la capacité à identifier les critères et symptômes pour lesquels la réponse doit être médicale, et qui ne peuvent pas être pris en charge par le pharmacien.

Les objectifs sont :

- Etablir une liste exhaustive des critères justifiant le renvoi du patient vers le médecin.
- Effectuer l'examen permettant de définir le score de Mac Isaac.
- Intégrer la liste exhaustive et l'évaluation du score de Mac Isaac dans un formulaire d'information, inclus au dossier du patient.

Au minimum, doivent être au programme :

- La définition de l'angine et des diagnostics différentiels à éliminer, dont les signes de gravité, identification par des photos de ceux-ci.
- Un point d'attention sur les pièges diagnostiques, leur gravité et les dangers qu'ils représentent pour les patients.
- Un rappel de la terminologie.
- La présentation de l'arbre décisionnel.

- Une formation au score de Mac Isaac avec la recherche d'adénopathies cervicales antérieures douloureuses, et la recherche d'un exsudat amygdalien.

## ii. TROD angine et thérapeutique

Les compétences à acquérir sont d'effectuer un TROD angine et d'identifier la molécule à prescrire ainsi que sa posologie.

Les objectifs sont :

- La capacité d'effectuer un TROD angine
- La capacité de choisir quelle molécule prescrire en fonction des recommandations actuelles.

Au minimum, doit être au programme :

- La démonstration et l'utilisation du TROD angine ainsi que des essais par les pharmaciens
- La présentation des recommandations de la SPILF sur le mal de gorge.
- La présentation des différentes molécules et de leurs effets secondaires. Savoir repérer une allergie ou une contre-indication au traitement.
- La présentation du danger de l'automédication par l'Aspirine ou un AINS.
- L'élaboration de deux prescriptions types (avec antibiotique et/ou traitement symptomatiques) qui sera ensuite introduit dans le formulaire de coopération de l'odynophagie.
- La présentation des recommandations des arrêts de travail.

## iii. Evaluation des savoirs

La validation est accordée, par les médecins de la coopération, après validation de 10 cas pratiques ou jeux de rôle. Le pharmacien devra éliminer ou identifier les critères d'exclusion, définir le score de Mac Isaac et utiliser ou non un TROD pour prescrire le(s) bon(s) médicament(s).

L'évaluation des savoirs du pharmacien s'effectue à la fin de la formation initiale, 3 mois après et ensuite tous les trimestres lors du groupe d'analyse des pratiques.

Bien entendu, la partie de formation traitant les TROD angine et la thérapeutique sera reconduite en cas de changement de recommandation d'antibiothérapie. Ce sont les médecins qui sont en charge de la veille documentaire.

## 2. Processus de prise en charge

Le processus de la prise en charge de l'odynophagie comprend 3 étapes essentielles : **l'anamnèse, l'examen clinique, et la démarche thérapeutique.**

### a. Anamnèse

Par définition, l'anamnèse est « l'ensemble des renseignements fournis au médecin par le malade ou par son entourage sur l'histoire d'une maladie ou les circonstances qui l'ont précédées ». (80)

Les étapes clés de l'anamnèse sont de recueillir le consentement du patient (ou du parent), d'expliquer le protocole de coopération et ses objectifs, et d'interroger le patient en vue de rechercher les critères d'exclusions.

A l'issue de l'anamnèse, le patient est soit réorienté vers le médecin généraliste, soit continue le processus et passe à l'examen clinique.

Pour continuer le processus, le consentement du patient (ou de son parent) est obligatoire. Aucun critère d'exclusion ne doit être présent et le délégué ne doit avoir aucun doute concernant la situation du patient.

- **Les critères d'exclusion lors de l'interrogatoire et de l'examen du dossier sont :**

- Age < 6 ans ou > 45 ans
- Durée d'évolution des symptômes au-delà de 8 jours
- Retour de voyage et fièvre dans les 2 à 5 jours
- Vaccination pour le DTP (vaccin diphtéries, tétanos, poliomyélite) de plus de 20 ans ou non renseignée.
- Toux
- Eruption cutanée
- Fièvre > 39,5°C
- Chez l'enfant trouble digestif important (vomissement / diarrhée)
- Grossesse avérée ou non exclue
- Immunodépression : due à une pathologie ou un traitement médicamenteux
- Insuffisance rénale chronique (DFG < 30mL/min selon CKD-EPI connue)
- Patient vu pour la 2<sup>ème</sup> fois par un délégué dans le cadre de ce protocole dans les 6 mois suivants le premier épisode.
- Antibiothérapie en cours pour un autre motif
- Episode similaire dans les 15 jours précédents.

b. Examen clinique

Les étapes clés lors de l'examen clinique résident dans la prise des constantes, l'auscultation des amygdales, la validation des critères de Mac Isaac et la réalisation du TROD angine si les critères sont remplis.

- **Les critères d'exclusion lors de l'examen clinique sont :**

Les signes cliniques d'exclusion primaires :

- Angine ulcéro-nécrotique
- Herpangine
- Angine pseudo-membraneuse
- Altération de l'état général, fièvre > 39,5, Trismus (limitation de l'ouverture buccale)
- Hypersialorrhée

Les signes évocateurs du phlegmon de l'amygdale ou de complication locorégionale et d'exclusion secondaires :

- Déviation médiale de l'amygdale, œdème ou voilure du voile, luette déviée du côté sain.
- Difficulté à parler ou respirer
- Cervicalgie concomitante, torticolis limitant les mouvements du cou et de la tête

Prise des paramètres :

- Tachycardie  $>110/\text{mn}$ ,
- Fréquence respiratoire  $>20/\text{mn}$ ,
- Tension Artérielle  $<90/60\text{mmHg}$ .

Une fois les critères d'exclusion éliminés et la situation clinique clairement définie par le pharmacien, le score de Mac Isaac (Tableau V) peut être calculé comme suit :

Suite au calcul du score de Mac Isaac :

- Si le score est  $< 2$  : l'angine streptococcique est peu probable, un TROD n'est pas nécessaire, il n'y a pas d'indication à une antibiothérapie.
- Si le score est  $\geq 2$  : il est nécessaire de faire un TROD et la conduite à tenir dépend du résultat de ce TROD.

Le score de Mac Isaac n'est pas calculé chez les patients de moins de 15 ans, c'est-à-dire que tout enfant de 6 à 14 ans se voit réaliser un TROD angine directement. Si le TROD est impossible à réaliser sur le patient, une consultation médicale sera nécessaire.

c. Démarche thérapeutique / prescription

La démarche thérapeutique fait suite à l'examen clinique. Lorsque le TROD est positif, un traitement antibiotique est prescrit. A l'inverse, un TROD négatif proscrit le recours à une antibiothérapie.

Suivant le protocole mis en place par l'équipe de coordination et les recommandations actuelles, différentes prescriptions types sont possibles. Celles détaillées dans les processus de prise en charge du patient du Journal Officiel sont les suivantes :



i. Conseils pour soulager le patient :

Les conseils pour soulager le patient sont de boire des boissons chaudes ou froides selon ce qui soulage le plus, et / ou sucer des glaçons, des bonbons ou des pastilles.

ii. Traitement symptomatique, de la fièvre et des douleurs :

Le paracétamol est le seul traitement recommandé. Aucun autre traitement doit être conseillé : pas d'aspirine, pas d'AINS, pas de vaso-constricteurs

iii. Traitements antibiotiques en cas d'angine à TROD positif :

• **Adulte :**

- AMOXICILLINE PO : 1g 2 fois par jour pendant 6 jours  
*En cas d'allergie à la pénicilline :*
- CEFUROXIME-AXETIL PO : 250mg 2 fois par jour pendant 4 jours  
*En cas de Contre-indication aux bêta-Lactamines :*
- AZITHROMYCINE PO : 500mg 1 fois par jour pendant 3 jours

• **Enfant :**

- AMOXICILLINE PO : 50mg/kg/j (sans dépasser 3g/j) en 2 prises quotidiennes pendant 6 jours.  
*En cas d'allergie à la pénicilline :*
- CEFPODOXIME-PROXETIL PO : 8mg/kg/j en 2 prises quotidiennes pendant 5 jours.  
*En cas de contre-indication aux bêta-lactamines :*
- AZITHROMYCINE PO : 20mg/kg/j (sans dépasser 500mg/j) en 1 prise quotidienne pendant 3 jours.

iv. Divers conseils et démarches :

- Consulter le médecin généraliste en cas de persistance des symptômes à 72 heures ou d'aggravation de ceux-ci.
- Rédaction d'un certificat si nécessaire (Arrêt maladie selon le référentiel AMELI, certificat d'enfant malade).

Les protocoles dépendent de l'équipe de coopération et peuvent être légèrement différents. Notamment les conseils pour le soulagement, le traitement symptomatique et les divers conseils et démarches.

### 3. Arbre décisionnel

Pour synthétiser toutes les démarches de ce protocole, un arbre décisionnel est utile (Figure 11).

Au départ le pharmacien doit vérifier le critère d'inclusion, et vérifier la non présence des critères d'exclusion. Ensuite, en s'aidant de l'arbre décisionnel, il pourra soit :

- Orienter vers le médecin
- Donner une antibiothérapie adaptée, et/ou donner un traitement symptomatique.

**Critère d'inclusion : Odynophagie augmentée par déglutition chez un patient entre 6 et 45 ans, dont un des déléguants est médecin traitant, et qui n'a pas refusé l'accès à son dossier médical au pharmacien.**



Vérification par le pharmacien de la présence de critère d'exclusion	
<p><u>Interrogatoire et examen du dossier médical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre dans les 2 à 5 jours après un retour de voyage, et vaccin antitétanique datant de plus de 20 ans ou de date inconnue</li> <li>• Toux</li> <li>• Eruption cutanée</li> <li>• Fièvre &gt; 39,5°C</li> <li>• Vomissement / Diarrhée chez l'enfant</li> <li>• Grossesse avérée ou non exclue</li> <li>• Immunodépression</li> <li>• Insuffisance rénale connue</li> <li>• Patient vu pour la 3<sup>ème</sup> fois par le pharmacien sans avoir vu son médecin traitant</li> <li>• Antibiothérapie en cours pour un autre motif</li> <li>• Episode similaire &lt; 15 jours</li> <li>• Symptômes évoluant depuis plus de 8 jours.</li> </ul>	<p><u>Examen :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angine ulcéro-nécrotique ou pseudo-membraneuse, herpangine</li> <li>• Tachycardie &gt; 110bpm, Fréquence respiratoire &gt; 20/mn, Tension artérielle &lt; 90/60</li> <li>• Signe en faveur d'un phlegmon péri-amygdalien : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Altération de l'état général, température &gt; 39,5°C, trismus, Hypersialorrhée</li> <li>○ A l'examen endo-buccal : déviation médiale de l'amygdale, œdème ou voussure du voile, luette déviée du côté sain</li> <li>○ Difficulté respiratoire ou pour parler</li> <li>○ Cervicalgie concomitante, torticolis limitant les mouvements du cou et de la tête.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Lors de la prise en charge :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Refus du patient ou du représentant légal</li> <li>• Doute du pharmacien</li> </ul>

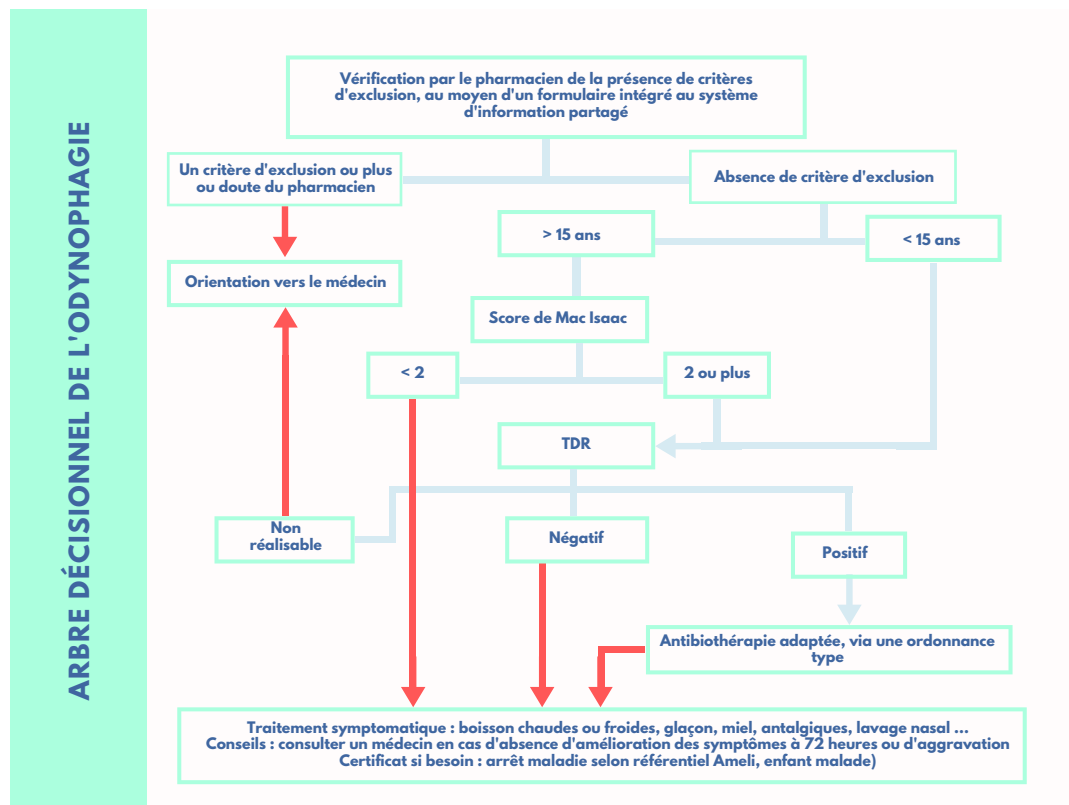


Figure 11 - Arbre décisionnel du protocole de prise en charge de l'odynophagie (68)

L'arbre décisionnel, ainsi que les comptes rendus de consultation, les ordonnances et les certificats éventuels sont intégrés au dossier du patient.

#### IV. Prise en charge de la pollakiurie et de la brûle mictionnelle chez la femme de 16 à 65 ans par le pharmacien d'officine dans le cadre d'une structure pluri-professionnelle (69)

##### 1. Formation du pharmacien

###### a. Prérequis

Le prérequis nécessaire à l'application du protocole est l'autorisation d'installation par les pouvoirs publics en tant que pharmacien d'officine. (76)

Les conditions nécessaires pour exercer l'art pharmaceutique ont été traitées plus haut (partie III. 1. a.)

- b. La formation du pharmacien pour la prise en charge de la pollakiurie et de la brûlure mictionnelle

Une formation de 4 heures est nécessaire pour que le pharmacien puisse pratiquer ces actes dérogatoires. Cette formation, visant à « l'appropriation des savoirs et à l'application des recommandations », devra être effectuée avant la mise en place du protocole de coopération.

Elle sera délivrée par l'ensemble des médecins déléguants du protocole. Parmi ces médecins doit au moins être présent un maître de stage des universités.

La formation dispensée est issue de l'ITEM 157-4 Cystite aigue, infection urinaire de l'adulte campus d'urologie collège français des urologues de l'Unf3s. (37) (81)

3 parties sont abordées :

- La première partie présentant le déroulé du protocole clinique
- La deuxième partie énonçant le déroulé du protocole thérapeutique
- La troisième partie évaluant les savoirs

i. Le déroulé du protocole clinique

La principale compétence à acquérir est la capacité à identifier les critères et symptômes pour lesquels la réponse doit être médicale, et ne peut pas être prise en charge par le pharmacien.

Les objectifs sont :

- Repérer une cystite simple, à l'aide d'une liste exhaustive justifiant le renvoi de la patiente vers le médecin.
- Intégrer la liste exhaustive dans un formulaire informatique intégré au dossier de la patiente.

Au minimum doit être au programme :

- Les critères diagnostics de la cystite simple et les diagnostics différentiels à éliminer.
- Les critères d'élimination des signes de gravité et de leurs collectes.

- Un rappel de la terminologie.
- Un rappel des conditions d'utilisation de la BU et des critères de positivité.
- Un apprentissage de la percussion des fosses lombaires, le geste diagnostique et des critères d'interprétation de ce signe.

## ii. Le déroulé du protocole thérapeutique

Les compétences requises sont l'identification de la molécule à prescrire et la détermination de sa posologie.

L'objectif est d'acquérir la capacité de choisir quelle molécule prescrire en fonction des recommandations actuelles.

Au minimum, doit être au programme :

- La présentation des recommandations de la SPILF sur les infections urinaires de la femme.
- La présentation des molécules et de leurs effets indésirables. La reconnaissance d'une allergie ou une contre-indication au traitement.
- L'élaboration d'une prescription type et l'introduction de celle-ci dans le formulaire de coopération de la cystite.
- La recommandation d'un arrêt de travail d'un jour au maximum.
- Et l'analyse de différentes prescriptions.

## iii. Evaluation des savoirs

La validation est accordée, par les médecins de la coopération, après validation de 4 cas pratiques ou jeux de rôle. Le pharmacien devra éliminer ou identifier les critères d'exclusion, et prescrire le cas échéant la bonne molécule.

L'évaluation des savoirs du pharmacien s'effectue à la fin de la formation initiale, 3 mois après et ensuite tous les trimestres lors du groupe d'analyse des pratiques. Bien entendu, la partie de formation traitant la thérapeutique sera reconduite en cas de changement de recommandation d'antibiothérapie. Ce sont les médecins qui sont en charge de la veille documentaire.

## 2. Processus de prise en charge

Le processus de prise en charge de la patiente comprend 3 étapes essentielles : **l'anamnèse, l'examen clinique, et la démarche thérapeutique.**

### a. Anamnèse

Les motifs de consultation de la patiente sont : une pollakiurie, une dysurie, des brûlures mictionnelles et une impériosité mictionnelle.

Les étapes clés de l'anamnèse sont de recueillir le consentement du patient (ou du parent), d'expliquer le protocole de coopération et ses objectifs, et d'interroger le patient en vue de rechercher les critères d'exclusions.

- **Les critères d'exclusion lors de l'interrogatoire et de l'examen du dossier sont :**

- Être un homme
- Age < 16 ans ou > 65 ans
- Avoir eu 3 épisodes de cystite dans les 12 derniers mois
- Avoir une antibiothérapie en cours pour une autre pathologie
- Avoir eu un épisode de cystite non complètement résolu dans les 15 derniers jours
- Une fièvre ( $T^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$ ) ou une hypothermie ( $T^{\circ} < 36^{\circ}\text{C}$ )
- Une douleur dans une fosse lombaire
- Des signes d'appel gynécologique (leucorrhée / prurit vulvaire ou vaginal)
- Des vomissements / diarrhées / Douleurs abdominales
- Une grossesse avérée ou non exclue
- Toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (par exemple un résidu vésical, une lithiase, une tumeur, un acte urologique récent)
- Une immunodépression
- Une insuffisance rénale chronique sévère ( $< 30 \text{ mL/mn}$  de DFG en CKD-Epi)

A l'issue de l'anamnèse, le patient est soit réorienté vers le médecin généraliste, soit continue le processus et passe à l'examen clinique.

Pour continuer le processus, le consentement du patient (ou de son parent) est obligatoire. Aucun critère d'exclusion ne doit être présent et le délégué ne doit avoir aucun doute concernant la situation du patient.

#### b. Examen clinique

Les étapes clés de l'examen clinique sont la prise de la température, la percussion des fosses lombaires, et la réalisation d'une BU.

Toute élévation de la température ou douleurs à la percussion des fosses lombaires entraîne l'arrêt du protocole.

- **Les critères d'exclusion lors de l'examen clinique sont :**

- Douleur à droite à la percussion des fosses lombaire
- Douleur à gauche à la percussion des fosses lombaire
- Douleur bilatérale à la percussion des fosses lombaire.

Suivant le résultat de la BU, la démarche thérapeutique sera différente.

#### c. Démarche thérapeutique / prescription

La démarche thérapeutique fait suite à l'examen clinique. Lorsque la BU est positive, un traitement antibiotique est prescrit. A l'inverse, une BU négative proscrit le recours à une antibiothérapie.

Suivant le protocole mis en place par l'équipe de coordination et les recommandations actuelles, différentes prescriptions types sont possibles.

Celles détaillées dans les processus de prise en charge du patient du Journal Officiel sont les suivantes :

i. Traitement symptomatique

- Une hydratation abondante et des mictions fréquentes
- Prescription de paracétamol

ii. Traitement antibiotique en cas de BU positive

- **Prescription d'antibiotique :**

- FOSFOMYCINE-TROMETAMOL PO : 3g en 1 prise unique  
*Si allergie à la FOSFOMYCINE :*
- PIVMECILLINAM PO : 400mg 2 fois par jour pendant 5 jours

- **Si allergie à la FOSFOMYCINE / BETA-LACTAMINES ou Contre-indication :**

- ECBU à réaliser par un laboratoire d'analyses médicales
- Orientation vers le médecin avec les résultats

iii. Divers conseils et démarches

Il est nécessaire de prévenir la patiente de consulter le médecin en cas de persistance des symptômes à 48 heures ou en cas de fièvre et/ou douleur lombaire dans les 24 heures suivant la prise en charge.

Dans le texte de loi, on peut retrouver une fiche de conseils pratiques pour éviter les infections urinaires et leurs récurrences, voici les conseils :

- « Buvez beaucoup d'eau et de liquides non alcoolisés (volume au moins égal à 1,5 litre par jour) car le flux urinaire diminue la charge bactérienne de la vessie ;
- Urinez dès que vous en ressentez le besoin : ne vous retenez pas ;
- Lorsque vous urinez, faites le complètement afin d'éviter qu'il persiste un résidu d'urine dans votre vessie, propice à la multiplication d'éventuelles bactéries dans la vessie et donc à la cystite ;
- Ne prenez pas de douches vaginales ;
- N'utilisez pas de produits d'hygiène intime parfumés ;
- N'utilisez pas de bains moussants ;



- Essayez-vous d'avant en arrière après être allé aux toilettes car, si l'urine est stérile, les selles contiennent de nombreux germes ;
- Si l'infection survient après les rapports sexuels, urinez tout de suite après chaque rapport et évitez l'usage des spermicides ;
- Lutte contre la constipation ;
- Portez des sous-vêtements en coton ;
- Evitez les pantalons moulants ».

### 3. Arbre décisionnel

Pour synthétiser toutes les démarches de ce protocole, un arbre décisionnel est utile (Figure 12).

Au départ le pharmacien doit vérifier le critère d'inclusion, et vérifier la non présence des critères d'exclusion. Ensuite, en s'aidant de l'arbre décisionnel, il pourra soit :

- Orienter vers le médecin
- Donner une antibiothérapie adaptée, et/ou donner un traitement symptomatique.

<p align="center"><b>Critère d'inclusion : Femme présentant des signes fonctionnels urinaires (brulures mictionnelles, dysurie, pollakiurie, mictions impérieuses), dont un des déléguants est médecin traitant, et qui n'a pas refusé l'accès à son dossier médical au délégué.</b></p>	
↓	
Vérification par le pharmacien de la présence de critère d'exclusion	
<p><u>Interrogatoire et examen du dossier médical :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Homme</li> <li>• Age &lt; 16 ans ou &gt; 65 ans</li> <li>• Grossesse avérée ou non exclue</li> <li>• Antibiothérapie en cours pour une autre pathologie</li> <li>• Cystites à répétition (3 dans l'année) ou épisode récent non complètement résolu (&lt;15 jours)</li> <li>• Température &gt;38°C ou &lt;36°C</li> <li>• Douleur d'une fosse lombaire</li> <li>• Vomissements, diarrhées, douleurs abdominales diffuses</li> <li>• Leucorrhées, prurit vulvaire ou vaginal</li> <li>• Immunodépression</li> <li>• Insuffisance rénale chronique avec une clairance &lt;30mL/mn</li> <li>• Anomalie de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent).</li> </ul>	<p><u>Examen clinique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Température &gt; 38°C ou &lt;36°C</li> <li>• Douleur à la percussion d'une fosse lombaire</li> </ul> <p><u>Lors de la prise en charge :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Refus du patient ou du représentant légal</li> <li>• Doute du pharmacien</li> </ul>

## ARBRE DÉCISIONNEL DE LA GÈNE FONCTIONNELLE URINAIRE

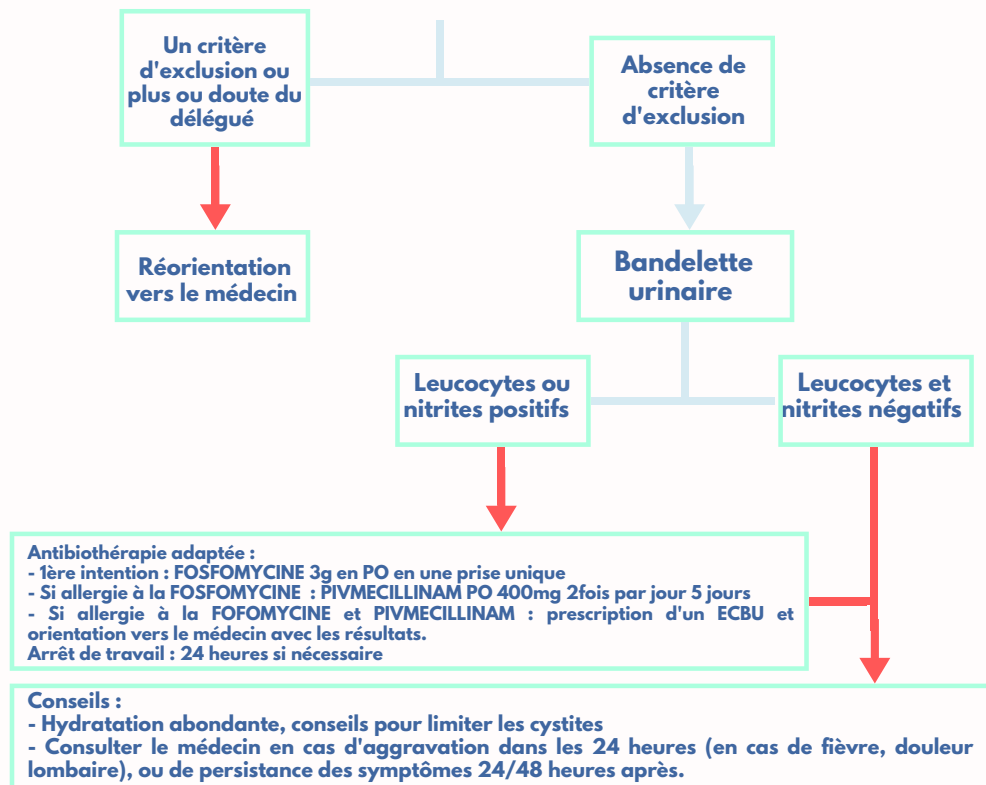


Figure 12 - Arbre décisionnel du protocole de prise en charge de la brûlure mictionnelle (69)

Troisième partie : Intérêt et rôle du pharmacien d'officine dans la démarche de dispensation sous protocole dans l'odynophagie et la douleur mictionnelle.

## I. Des expériences avec les TDR

Depuis les années 90, les enquêtes épidémiologiques s'entendent sur une diminution des cas de RAA, et parlent même d'une quasi disparition. Seulement 10 nouveaux cas par an sont comptés sur le territoire national depuis 20 ans, imputés à l'amélioration des conditions de vie et à l'efficacité des antibiotiques surutilisés depuis les années après-guerre. (82)

Suivant l'évolution du risque de RAA, une nouvelle stratégie de prise en charge et de diagnostic est envisagée, dès 1996, en instaurant les TDR dans la prise en charge. Si seuls les patients avec un TDR positif sont traités, le risque d'augmentation du nombre de RAA serait au maximum d'un cas par an. (83)

Deux études encourageantes sur l'utilisation des TDR dans la prise en charge des angines ont été effectuées, elles sont :

- Le Groupe de Recherche sur les Angines et les Pharyngites (GRAPH).
- Le « Test'Angine » dans la région Bourgogne financé par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (SNAMTS).

### 1. Le GRAPH (84)

Cette enquête est une étude médico-économique pragmatique, de type « avant-après », où l'on a étudié la prise en charge de médecins généralistes des régions Bourgogne et Rhône-Alpes avant et après une information de la SPILF et une formation à la pratique du TDR.

Le Tableau XI résume le nombre de médecins et de patients inclus ainsi que le pourcentage de prescriptions d'antibiotique effectuées pour le diagnostic d'angine. Un TDR a été pratiqué dans 93% des situations après la formation et la mise à disposition des TDR, un antibiotique a été prescrit à 95,5% des patients TDR positifs et 23,1% des patients négatifs.

Ainsi, cette enquête révèle une diminution de la prescription d'antibiotique de l'ordre de 50%.

Tableau XI - Inclusion médecin-patient et prescription d'antibiotique du GRAPH

	Médecin inclus	Patient inclus	Prescription antibiotique
Avant	104	981	82,6%
Après	98	897	42,6%

Cette enquête a également montré que le coût du TDR était « largement compensé par la diminution du coût des prescriptions antibiotiques ». (84)

## 2. Le « Test'Angine » de Bourgogne (85)

Cette étude étendue à une région entière entre 1999 et 2001, est décisive. 732 médecins ont été formés (43,7% des médecins bourguignons) et 460 d'entre eux ont participé aux résultats finaux (Tableau XII).

Tableau XII - Résultats finaux de l'étude "Test'Angine" de Bourgogne

TDR réalisé dans 98,1% des cas	
TDR Positif (27,6%)	TDR négatif (72,4%)
99,4% prescription antibiotique	18,3% prescription antibiotique
41,3% prescription totale d'antibiotique	

Il est à noter que 20,4% des patients sont retournés consulter leurs médecins dans les 7 jours, et parmi eux 47,4% ont eu une prescription d'antibiotique.

Cette nouvelle analyse médico-économique a encore montré que « le coût du test est compensé par l'économie réalisée par la moindre prescription antibiotique ». (85)

La grande conclusion de l'utilisation des TDR réside dans ces chiffres :

- 86,1% des médecins estiment que le test améliore leur pratique médicale.
- 94,6% des médecins sont favorables à une généralisation de l'utilisation des TDR.

## 3. Limites actuelles

Au final, 61,7% des médecins utilisaient encore les tests en 2003. Parmi ceux qui ont cessé : 31% évoquent le manque de tests (83) alors qu'ils sont fournis gratuitement par l'assurance maladie (13).

Malgré ces études encourageantes, les médecins généralistes semblent avoir une faible adhésion envers ces TDR, avec 40% de commande en 2017 selon l'Assurance maladie (soit moins d'un médecin généraliste sur 2). (32)

La thèse d'Amélie Oger (2 Novembre 2020) parle d'une « pression de commande » par l'Assurance Maladie, où certains médecins généralistes ressentent une « pression de la part de l'Assurance maladie jusqu'à même céder à leur proposition de commande uniquement afin de les contenter » (86). Sachant que les médecins généralistes ont une rémunération sur objectifs de santé publique (Rosp) sur la diminution de leurs prescriptions médicales (87), peut-on réellement se fier aux chiffres de l'Assurance maladie ?

## II. L'utilisation des TROD par les pharmaciens d'officines

### 1. Le TROD angine

Depuis le début de l'année 2020, le pharmacien d'officine est officiellement autorisé à pratiquer un TROD angine au sein de l'officine. L'avenant 18 (88) à la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine signé le 18 septembre 2019 fixe la rémunération des pharmaciens pour la réalisation de ces test, à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2020. (89)

Malgré l'intérêt et l'importance de cette démarche, aucun décret d'application n'est sorti à ce jour pour fixer les conditions d'application, hormis celui du protocole de prise en charge d'une odynophagie à l'officine, publié au JO du 8 mars 2020 (qui s'inscrit dans le cadre de la dispensation protocolisée de médicament soumis à prescription médicale obligatoire).

#### a. Les deux circuits de prise en charge du patient

Deux circuits de prise en charge du patient sont possibles pour la réalisation d'un TROD angine à l'officine :

- Soit le patient se présente spontanément à l'officine
- Soit le patient est orienté vers la pharmacie par son médecin traitant avec une ordonnance prenant en compte un résultat positif et négatif du TROD.

La rémunération du pharmacien est différente suivant le circuit de prise en charge et le résultat du test. Si on se réfère au montant de l'acte à facturer selon le site ameli.fr (89) :

Lorsque le patient se présente spontanément à l'officine et qu'un TROD est réalisé, **qu'importe le résultat de ce test**, la facturation est de 6 euros (ou 6,30 euros dans les départements d'outre-mer).

Lorsque le patient est orienté vers la pharmacie par son médecin traitant et que le TROD réalisé est **positif**, la facturation est de 6 euros (ou 6,30 euros dans les départements d'outre-mer).

Lorsque le patient est orienté vers la pharmacie par son médecin traitant et que le TROD réalisé est **négatif**, la facturation est de 7 euros (ou 7,30 euros dans les départements d'outre-mer).

Le TROD est remboursé à hauteur de 70% par l'Assurance Maladie, et le reste par les complémentaires santé.

#### b. Limites actuelles

Malheureusement, ce projet, incitant la coopération entre médecins et pharmaciens, ainsi qu'une meilleure prise en charge des patients et une amélioration des prescriptions associées a été contrecarré par la venue de la pandémie de Covid-19.

Le 23 mars 2020 la Direction générale de la santé (DGS) recommande aux pharmaciens de ne pas effectuer de TROD angine, afin « de ne pas inciter les personnes infectées à se présenter dans les pharmacies d'officine pour des symptômes qui pourraient être en lien avec le COVID-19 ». De plus, cela permet « de protéger les pharmaciens contre un risque de contamination en effectuant un TROD ». (90)

Ainsi, il n'y a malheureusement aucune donnée exploitable quant à la réalisation des TROD angine en pharmacie dans ce contexte. Néanmoins, le pharmacien d'officine a pu réaliser d'autre TROD dans le contexte de la Covid-19, montrant entre autres, l'importance de placer le pharmacien d'officine au centre d'un réseau de diagnostic.

## 2. Les autres tests rapides utilisés par les pharmaciens

La crise sanitaire que l'on connaît depuis le début de l'année 2020 a entraîné des mesures exceptionnelles en tout point. Parmi ces mesures exceptionnelles, l'implication du pharmacien dans le diagnostic de la covid-19 est marquante.

## a. Les tests sérologiques du Covid-19

Depuis le 11 juillet 2020, les pharmaciens d'officine sont autorisés à réaliser des TROD sur sang capillaire de détection des anticorps dirigés contre le *coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère* (SARS-CoV-2), suivant l'arrêté du 10 juillet (article 26) (91).

Ce TROD est un test immunochromatographique disponible sous forme de cassette, permettant de détecter des immunoglobulines G (IgG) et immunoglobulines M (IgM) anti-SARS-CoV-2 sur sang capillaire.

La procédure de réalisation et le résultat du test sont simples (Figure 13), ce qui permet au pharmacien d'officine d'avoir un premier rôle d'orientation de diagnostic dans cette pandémie débutante.



Figure 13 - Procédure illustrée et interprétation du résultat du test au TROD sérologique (92)

## b. Les tests antigéniques du Covid-19

Depuis l'arrêté du 26 octobre 2020, les pharmaciens d'officine sont autorisés à utiliser des TROD antigéniques nasopharyngés pour la détection du SARS-CoV-2 (93). Le principe du test est simple (Figure 14), c'est un test immunochromatographique permettant la détection qualitative d'antigène du Sars-CoV-2. (94)

Le pharmacien d'officine peut effectuer le prélèvement et annoncer le résultat du test au patient, mais il peut déléguer l'acte du prélèvement aux préparateurs en pharmacie ou aux étudiants.

On classe ce test dans les TROD, mais lorsque le prélèvement est positif il n'est pas nécessaire de valider le résultat avec un autre test de référence. Le pharmacien est donc habilité à diagnostiquer pour la première fois une infection. Ainsi, cette nouvelle mesure exceptionnelle qui complète la stratégie de diagnostic et de dépistage virologique, qui reposait avant uniquement sur les tests RT-PCR, vient renforcer les missions du pharmacien, le plaçant dans un rôle clé. (95)

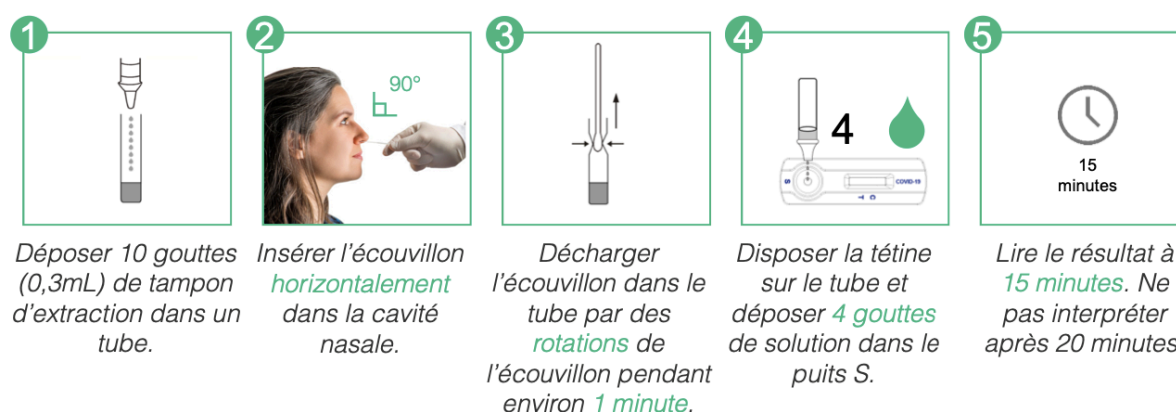


Figure 14 - Principe du test Antigénique du Sars-CoV-2 (94)

### c. Des résultats encourageants

Il est indéniable qu'aujourd'hui, le pharmacien d'officine a un rôle clé dans l'utilisation des TROD. Les mesures exceptionnelles mises en place lors de la pandémie de Covid-19 le montrent : le pharmacien est un acteur de soin de premier recours, il a également la capacité de mettre en place une réelle stratégie de dépistage utile et rapide, et surtout : il le fait bien.

Si l'on regarde les chiffres de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) (96) :

Entre le 1<sup>er</sup> mars 2020 et le 4 avril 2021, on estime à 70,8 millions de tests antigéniques et RT-PCR. Alors que les tests antigéniques ne sont arrivés qu'en fin d'année 2020 ; on estime qu'à cette période 12,4 millions de tests antigéniques et 58,4 millions de tests RT-PCR ont été effectués. Soit 17% des tests effectués.

Pour prendre une période plus courte mais plus proche, entre le 29 mars et le 4 avril 2021, on estime à 3 835 000 tests antigéniques et RT-PCR ; avec 32,5% de tests antigéniques.



Dans ces chiffres, les pharmaciens ne sont pas discriminés des autres professionnels de santé qui sont autorisés à les faire : médecins généralistes, infirmiers, biologistes.

Les chiffres sont difficiles à trouver, mais la revue du Moniteur des pharmacies énonce entre le 1<sup>er</sup> novembre 2020 et le 8 janvier 2021 :

- 3,2 millions de tests pour les pharmaciens
- 168 000 pour les médecins
- 428 000 pour les infirmiers
- 31 000 pour les laboratoires de biologie médicale.

Près de 10 000 pharmacies auraient réalisé des tests. (97)

La réactivité et le savoir-faire des pharmaciens ont fait leurs preuves dans la gestion de cette crise sanitaire. Ces qualités pourraient également être utilisées dans la réalisation des TROD angine dans un protocole de soins coordonnés.

### III. Adapter les prescriptions médicales

#### 1. Les antibiotiques

Une étude monocentrique d'un établissement de santé de référence (ESR) métropolitain montre l'impact de la pandémie de Covid-19 sur les consommations hospitalières en antibiotiques entre mars et avril 2020, par rapport aux chiffres de l'année dernière. (98)

La consommation en antibiotiques a augmenté significativement de +19%, notamment concernant certaines classes d'antibiotiques (Tableau XIII), malgré une baisse de l'activité de cette ESR de -20% de journées d'hospitalisations (JH). (98)

Tableau XIII - Hausse des consommations hospitalières en antibiotiques entre mars et avril 2020 (98)

Classe médicamenteuse	Augmentation des prescriptions
Pénicillines	+7%
Association avec les inhibiteurs de $\beta$ lactamases	+17%
Céphalosporines	+30%
Carbapénèmes	+66%
<b>Macrolides</b>	<b>+128%</b>

Cette étude montre la forte augmentation des prescriptions de macrolides dans le secteur hospitalier, notamment pour la Spiramycine (+ 500% de consommation). (98)

Il est à noter que la consommation excessive de certaines classes d'antibiotiques pendant la pandémie du Covid-19 pourrait intensifier la résistance de ces médicaments. Notamment vis à vis des macrolides, les bactéries détiennent une résistance en fonction de la consommation de cette classe, avec un potentiel de sélection de germes résistants.

On pourrait alerter quant à l'utilisation actuelle des macrolides en ville :

- La prescription d'Azithromycine pour soigner la Covid-19 plus ou moins associée à l'hydroxychloroquine : l'essai RECOVERY tranche sur l'inutilité d'utiliser l'Azithromycine dans la Covid-19 en dehors d'une indication antibactérienne. (99)
- La prescription d'Azithromycine pour soigner une angine, alors qu'elle ne doit être utilisée seulement qu'en cas de contre-indication aux bêta-lactamines. (100)

Ainsi, il est logique de penser, que pour une maladie bénigne telle qu'une angine ou une cystite aiguë simple, des protocoles de prescriptions peuvent être utiles. Pour préserver le bénéfice des antibiotiques, il est important de les prescrire suivant les recommandations actuelles : en utilisant en priorité les antibiotiques de première ligne, et en utilisant les antibiotiques de seconde ligne dans les cas uniques où ceux de première ligne ne peuvent pas être donnés.

## 2. Les antalgiques

Le paracétamol est l'antalgique à utiliser en premier recours pour soulager une fièvre ou des douleurs liées à une inflammation. En effet le risque d'utiliser un AINS ou un corticoïde est l'aggravation de l'infection.

Une étude épidémiologique de 2017 porte sur les risques de phlegmon après une angine. Elle montre que les patients ont 2 fois plus de phlegmons avec une prise d'AINS et 3 fois plus avec une prise de corticoïdes. Ces résultats sont valables avec ou sans prise d'antibiotique. (34)

## IV. Les déserts médicaux

### 1. Définition

Un désert médical peut être défini de deux façons : il peut désigner « un territoire où les patients doivent parcourir plus d'une dizaine de kilomètres avant de trouver un médecin généraliste » ou encore un « délai d'attente pour un rendez-vous médical : plus d'une semaine pour un médecin généraliste à plusieurs mois pour certains spécialistes ». (101)

On peut définir (Figure 15) :

- Les zones sans difficulté
- Les zones avec 1 difficulté d'accès
- Les zones avec 2 difficultés d'accès
- Les zones de déserts médicaux

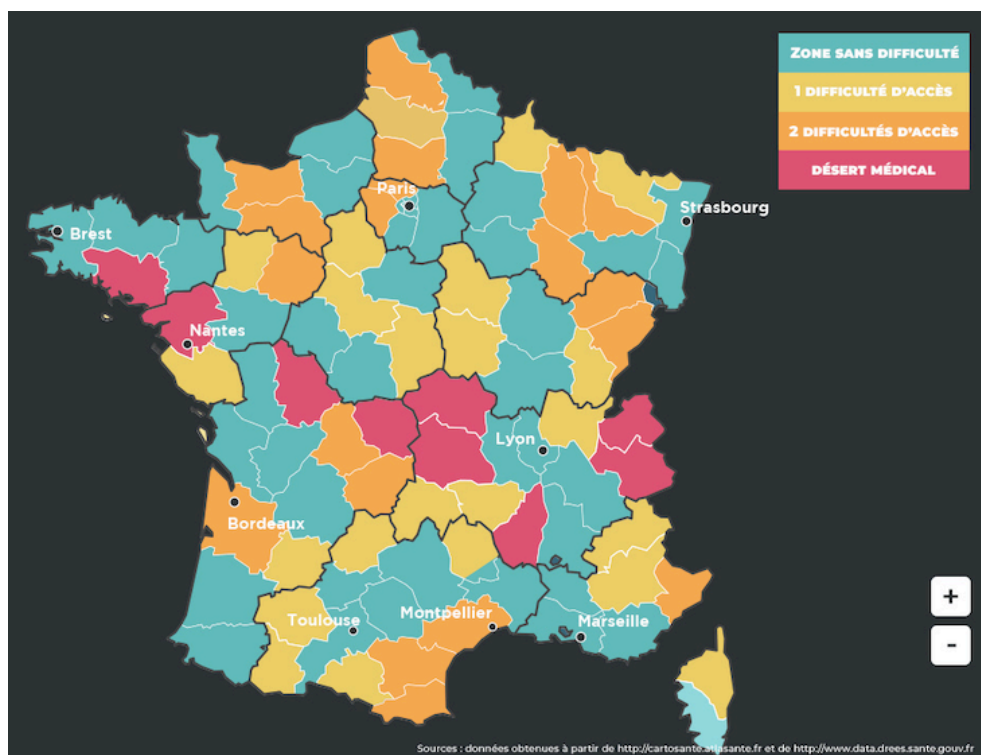


Figure 15 - Carte de France de l'inégalité d'accès aux soins et des déserts médicaux (102)

## 2. L'accès aux soins

8% de la population est face à une situation de faible accessibilité aux soins, soit 5,3 millions de personnes en 2019 (103). L'ARS dénombre 3 raisons principales :

- La démographie médicale déclinante
- Le vieillissement de la population et l'augmentation des maladies chroniques
- Les nouveaux médecins recherchant un meilleur équilibre entre vie professionnelle et vie privée préférant travailler davantage en équipe.

Une des solutions pour améliorer l'accès aux soins de la population réside dans le développement des MSP : elles-mêmes concernées par la dispensation sous protocole.

## 3. Le maillage territorial pharmaceutique

L'offre de soins pharmaceutiques est adaptée sur tout le territoire national, de manière équilibrée.

C'est un maillage de 33 officines en moyenne pour 100 000 habitants (104), où 4 personnes sur 5 ont accès à une pharmacie dans leur commune, et 97% des métropolitains vivent à moins de 10 minutes en voiture d'une officine (104).

Malgré une restructuration de ce réseau, avec des transferts et des regroupements, ce maillage est toujours équilibré, offrant une réelle offre de soins à tous les français. C'est pour cette raison que l'article L. 5125-1-1 A du CSP définit une des missions du pharmacien d'officine, le mentionnant comme le professionnel de santé contribuant aux soins de premier recours. (105)

## V. Les infections urinaires

L'intérêt de la dispensation sous protocole concernant les infections urinaires est de permettre l'accès rapide à un antibiotique aux femmes. Il est évident que cette dispensation est plus utile dans les territoires où la désertification médicale est la plus prononcée, mais elle a également un impact économique.

### 1. L'impact territorial

Comme énoncé plus haut, l'offre de soin pharmaceutique est équilibrée sur l'ensemble du territoire national, ce qui permet à tous et à toutes d'avoir accès aux soins de premier recours facilement.

Dans le cadre des cystites, cela offre aux femmes un réel avantage de prise en charge dans plusieurs situations :

- Lorsque leurs médecins traitant ne peuvent pas les recevoir rapidement
- Une cystite aiguë reste une pathologie aiguë, qui si prise en charge rapidement, disparaît aussitôt. La rapidité de prise en charge a un réel impact sur le bien-être du patient et sur l'éradication du germe.

Mais qu'en est-il lorsque la femme est en déplacement ? Lorsque la femme est en vacances, à distance de chez elle. La dispensation sous protocole ne prend en charge que les patients affiliés au médecin traitant qui fait partie de cette dispensation : elle se retrouve confrontée à d'autres problèmes, comme :

- L'indisponibilité des médecins généralistes de cette zone
- L'impossibilité d'avoir un rendez-vous rapide avec un médecin généraliste
- Ne pas avoir le choix que de consulter les urgences hospitalières, pour avoir une prescription d'antibiotique.

### 2. L'impact économique

A l'heure actuelle, une consultation chez un médecin généraliste au cabinet, coûte entre 23 et 25 euros (106). Si l'on ajoute le coût d'un ECBU, entre 15 et 20 euros (107), et le coût des médicaments : 4,21 euros hors honoraires de dispensation pour une boîte de Fosfomycine (108) et 7,82

euros hors honoraires de dispensation pour une boîte de Pivmecillinam (109). Le prix minimum pour une simple infection urinaire peut donc commencer à 45 euros.

Pour rappel, un ECBU n'est pas recommandé lorsqu'une patiente est atteinte de cystite aiguë, ce qui ne veut pas dire qu'aucun ECBU n'est réalisé dans cette indication.

Avec la dispensation protocolisée, l'économie de la consultation et des éventuels ECBU prescrits n'est pas négligeable. Outre le fait de permettre aux femmes un accès rapide aux soins et un suivi sous protocole, vient s'ajouter la notion « d'économie de santé » dans la méthode de prise en charge.

### 3. Rétrospective d'une année de délivrance de Fosfomycine

Il est intéressant de se demander qui serait concerné par ce dispositif de dispensation protocolisée, et combien cela représenterait de situation ? Les résultats de l'analyse de ces chiffres sont retrouvés dans l'Annexe 2.

Ainsi, le nombre de boîtes de Fosfomycine vendues au cours de l'année 2019, dans une pharmacie rurale (Amboise 37 400) a été analysé, de même que le profil des patientes associées.

Au total, 235 boîtes de Fosfomycine ont été délivrées dans l'année 2019 à des femmes âgées de 10 à 94 ans.

Les femmes sont classées selon leurs groupes d'âges respectifs, et selon le nombre de boîtes délivrées (Tableau XIV).

*Tableau XIV - Effectifs concernés par la délivrance de Fosfomycine durant l'année 2019 dans une pharmacie rurale, selon l'âge des patientes.*

Tranche d'âge	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	90-100	Non documenté
Nombre sujets	6	34	24	17	20	30	16	19	10	4
Nombre boîtes délivrées	7	36	25	17	27	37	28	38	16	4
Rapport de délivrance	1,16	1,05	1,04	1	1,35	1,23	1,75	2	1,6	1

Le rapport de délivrance est calculé, il représente la moyenne de nombre de boîtes délivrées pour une personne.

Au final, les femmes de 20 à 30 ans ont été les plus nombreuses à avoir eu recours à un traitement monodose de Fosfomycine, avec un rapport de délivrance presque égal à 1. Ce qui correspond à une cystite aiguë traitée seulement une fois dans l'année avec uniquement un sachet de Fosfomycine.

Chez les femmes de 30 à 50 ans, on observe un rapport de délivrance presque égale à 1 correspondant à une cystite aiguë traitée seulement une fois dans l'année avec uniquement un sachet de Fosfomycine.

Chez les femmes de 50 à 70 ans, un rapport de 1,35 et 1,23 montre que plusieurs femmes ont connu plusieurs épisodes de cystite aiguë, conduisant à plusieurs traitements monodose dans l'année.

Au-delà de 65 ans, les femmes ne sont plus concernées par le protocole de dispensation, et les rapports de délivrance sont les plus hauts : 1,75, 2, et 1,6 dans l'ordre croissant des âges.

Pour conclure, dans cette commune rurale, 107 femmes dans l'année 2019 auraient pu être concernées par cette démarche de dispensation protocolisée. Au niveau financier, cela représenterait une économie de 2 675 euros de consultations médicales, uniquement sur les délivrances de Fosfomycine dans une pharmacie rurale sur l'année 2019.

## VI. Les limites de la dispensation sous protocole

### 1. Le logiciel commun

Le logiciel commun que doit partager le délégant et le délégué est un gros frein à la pratique de cette dispensation.

En effet, outre le fait que les professionnels désirant intégrer cette démarche de dispensation protocolisée doivent faire partie d'une même structure coordonnée ; un logiciel commun doit également être utilisé.

La pratique officinale est optimisée par des logiciels de gestion officinaux (LGO), qui comme son nom l'indique n'est uniquement utile qu'à l'officine. Les officinaux ne sont donc pas munies de logiciel médical comme les médecins.

Des logiciels communs existent, tel que TAMM (110). Il permet d'avoir accès aux dossiers des patients, d'échanger avec les autres professionnels du centre de santé, d'adapter les prescriptions, et beaucoup d'autres ressources.

Mais ce type de logiciel a un coût. Par exemple, le logiciel TAMM est à 89 euros par mois et par praticien, soit 1 080 euros annuel.

Le pharmacien peut-il assumer le coût de ce logiciel, en plus de celui de son LGO, alors qu'aucun tarif de rémunération pour la dispensation protocolisée n'est prévu ?

## 2. La coordination médicale

Un des engagements phares du plan « ma santé 2022 » concerne la coordination entre les professionnels de santé. Les CPTS ainsi que les MSP permettent d'offrir des soins globaux aux patients.

Les chiffres actuels sont difficiles à trouver, mais le plan « ma santé 2022 » s'engage sur la mise en place de 1 000 CPTS d'ici 2022 (111). 1500 à 2000 officinaux auraient déjà rejoint une MSP (112), mais pas dans les murs directement. En effet, du point de vue juridique, pour s'installer dans une MSP il faut répondre aux règles de transferts d'officine ; et dans le souci du maillage officinal, une pharmacie demeure là où elle est implantée, et non pas dans une MSP directement.

D'un point de vue juridique, peut-on considérer qu'une pharmacie d'officine soit rattachée à une MSP sans se situer dans ses murs ?

## 3. Avis des médecins concernant la dispensation protocolisée

Le syndicat MG France s'était prononcé sur le sujet en mars 2019 (113), il « s'oppose fermement et sans concession » à la dispensation sous protocole, jugeant que « la prescription définit l'action du médecin, la délivrance définit le rôle du pharmacien ».

Le syndicat énumère ses peurs : « qui peut imaginer que le pharmacien va distinguer au simple regard la cystite aiguë de la pyélonéphrite, l'angine bactérienne de la mononucléose ? Qui peut croire que sans diagnostic les prescriptions seront moins nombreuses et mieux adaptées ? Qui peut prétendre que le pharmacien sera mieux armé que le médecin traitant pour refuser une demande de prescription injustifiée ? »

Oui, on peut imaginer que le pharmacien puisse distinguer d'un simple regard une cystite aiguë d'une pyélonéphrite et une angine bactérienne d'une mononucléose. Dans le cadre d'une activité coordonnée, le pharmacien n'est que le délégué du médecin qui devra au préalable donner toutes les armes



de diagnostic au pharmacien. C'est de la formation initiale donnée par le médecin qu'en découle la prise en charge du pharmacien. Si cette formation est complète, le pharmacien sera à même de pouvoir faire cette distinction.

Il est utile de rappeler qu'un docteur en pharmacie, ayant 6 années d'études, a suivi une formation en infectiologie.

En ce qui concerne le nombre et l'adaptation des prescriptions sans diagnostic, ce n'est pas tout à fait exact. Le pharmacien, va devoir faire un diagnostic et adapter la prescription à celui-ci. Etant donné les faibles chiffres des médecins généralistes utilisant les TDR angine et les BU, les rendant obligatoires dans les protocoles : on peut penser que, oui, le nombre et l'adaptation des prescriptions peuvent être meilleures.

Pour finir, le pharmacien est le professionnel de santé idéal pour refuser une demande de prescription injustifiée car c'est son rôle. La dispensation des médicaments est un acte placé sous la responsabilité directe du pharmacien, ainsi, il peut être amené à refuser.

Les craintes des médecins sont légitimes, mais dans ces protocoles il n'y a pas la notion de se passer du médecin généraliste. Au contraire, ces protocoles permettent une mise en place coordonnée entre médecin et pharmacien, permettant pour des patients « non fragiles » d'avoir accès à des soins facilités.

## VII. Et ailleurs ?

La France n'invente rien et s'appuie sur des modèles étrangers qui fonctionnent. Entre autres : dans la province du Québec et en Suisse.

### 1. La province du Québec

Depuis le 20 juin 2015 est entrée en vigueur la Loi 41, permettant aux pharmaciens du Québec d'exercer de nouvelles activités professionnelles et notamment (114) :

- Prolonger une ordonnance
- Evaluer le besoin de prescription d'un médicament pour des conditions mineures : eczéma, infection urinaire, rhinite allergique, ...
- Evaluer le besoin de prescription d'un médicament lorsqu'un diagnostic n'est pas requis : cessation tabagique, diarrhée du voyageur, nausées et vomissements chez une femme enceinte, ...

- Ajuster les doses de médicaments anticoagulants
- Ajuster les doses de médicaments dans l'hypertension, la dyslipidémie, l'hypothyroïdie, le diabète et la migraine.

La loi 41 a permis de faciliter l'accès aux soins à la population. Selon un sondage de 2016 (114) cette loi a permis : d'éviter à 66% des patients de se rendre dans une clinique sans rendez-vous, et 22% aux urgences ainsi que d'éviter à 19% de s'absenter du travail. 53% ont affirmé que cela leur avait permis de se soigner plus rapidement.

Le Québec se félicite de la « collaboration exemplaire » de ses professionnels de santé. Où l'individualiste était marquant, c'est le Collège des médecins du Québec qui a permis au projet de réellement voir le jour et fonctionner.

## 2. La Suisse

En Suisse, la dispensation pharmaceutique sous forme de protocole peut être exercée dans le cadre du programme NetCare (115).

Le pharmacien permet de faire un tri des patients en suivant un algorithme qui repose sur 24 arbres décisionnels. Ces arbres décisionnels concernent des problèmes de santé classés comme les plus courants des soins primaires (cystites, pharyngites, sinusites, zona, eczéma, etc).

Le pharmacien décide s'il remet directement un médicament, ou s'il fait appel à médecin en télémédecine ou s'il lui adresse directement le patient ou à un spécialiste.

Avec cette méthode de dispensation, les patients bénéficient d'une aide immédiate, ce qui permet de décharger les urgences et les médecins généralistes qui peuvent ainsi se concentrer sur des patients avec des problèmes peut être plus importants. Ce qui permet également de diminuer les coûts de santé pour les cas définitivement résolus.

## Conclusion

La dispensation protocolisée fait partie des nouvelles missions auxquelles le pharmacien d'officine est amené à effectuer. Malgré les difficultés qu'il peut encore rencontrer pour les mener à bien, c'est un réel bénéfice pour les patients. Aussi bien en matière de santé publique, de santé personnelle et de santé collective, une prise en charge adaptée et rapide permet un réel bénéfice sur les affections bénignes du quotidien.

C'est un modèle qui fonctionne déjà chez certains de nos voisins (Québec, Suisse, ...) alors qu'attend la France pour suivre ? La peur des corporations individuelles, notamment des médecins doit être soignée : un modèle où les acteurs de la santé coopèrent main dans la main pour le bien des patients est un modèle qui fonctionne. Le projet « ma santé 2022 » va aboutir, et les pharmaciens sont prêts à exercer leur mission, dès lors que celle-ci soit possible en officine.

## **BIBLIOGRAPHIE :**

1. Institut Pasteur. Antibiotiques : quand les bactéries font de la résistance. [Internet]. 2014 mai. Report No.: 85. Disponible sur: [https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique\\_nous\\_soutenir/lip/lip85-resistance\\_aux\\_antibiotiques-institut-pasteur.pdf](https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_nous_soutenir/lip/lip85-resistance_aux_antibiotiques-institut-pasteur.pdf)
2. Ordre National des Pharmaciens. Exercice coordonné - Les pharmaciens [Internet]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Exercice-coordonne>
3. VIDAL. L'histoire des antibiotiques - Un peu d'histoire. [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi/histoire.html>
4. Flandrois J-P. Bactériologie médicale. Lyon (France); 1997. p.67
5. Maugat S, Berger-Carbonne A. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé ! Saint-Maurice: Santé publique France; 2018 p. 11. Report No.: 979-10-289-0397-8.
6. Antoinette Ryter. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Institut Pasteur. 2021. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>
7. Comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux. Glossaire : Résistance bactérienne [Internet]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/opinions\\_layman/triclosan/fr/glossaire/pqrs/resistance-bacterienne.htm](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/triclosan/fr/glossaire/pqrs/resistance-bacterienne.htm)
8. Céline M. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ? [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
9. Mainardi Jean-Luc, Ploy Marie-Cécile. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2018. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>
10. Cavalié P, Le Vu S, Jezewski-Serra D, Maugat S, Berger-Carbonne A. Synthèse des données de surveillance : La consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2009-2019. Santé publique France; 2020 nov. Report No.: 979-10-289-0678-8.
11. Carlet J, Le Coz P. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Ministère des affaires sociales de la santé et des droits des femmes; 2015 juin.
12. Comité interministériel pour la santé. Synthèse de la feuille de route sur la maîtrise de l'antibiorésistance. 2016.
13. Assurance maladie. Test de diagnostic rapide angine. Le complément indispensable à votre examen clinique [Internet]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5150/document/tdr-angine\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5150/document/tdr-angine_assurance-maladie.pdf)
14. Boudière L. Expérimentation de la réalisation de test oro-pharyngé d'orientation diagnostique pour les angines à streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A par les pharmaciens d'officine en Lorraine : mise en place, suivi et analyse des résultats de l'étude. Université de Lorraine; 2017.
15. Antibioclic. Stratégie thérapeutique en cas de cystite aiguë simple pour adulte. [Internet]. Disponible sur: <https://antibioclic.com/strategie/295/2105>
16. Soubelet H, Morel G. THEMA - Antibiorésistance et environnement. 2017.
17. Cavalié P, Hider-Mlynarz K. ANSM – La consommation d'antibiotiques en France en 2016. 2017.
18. OMS. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
19. Santé publique France. Résistance aux antibiotiques [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/donnees/>
20. ECDC. Antimicrobial resistance in the EU / EEA (EARS-Net). Annual Epidemiological Report for 2019 [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>
21. SPILF, SFD, HAS. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes [Internet]. 2019. Disponible sur: [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/prise\\_en\\_charge\\_des\\_infections\\_cutanees\\_bacteriennes\\_courantes\\_argumentaire.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/prise_en_charge_des_infections_cutanees_bacteriennes_courantes_argumentaire.pdf)

22. Schlemmer B. Résistance bactériennes en France : Focus sur les dernières données. [Internet]. 2010. Disponible sur:  
[https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5139/document/resistances-bacteriennes-dernieres-donnees\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5139/document/resistances-bacteriennes-dernieres-donnees_assurance-maladie.pdf)
23. AMELI. Reconnaître une angine [Internet]. Disponible sur:  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/angine/definition-symptomes-diagnostic>
24. Pilly E, Chirouze C, Épaulard O, Le Berre R, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Maladies infectieuses et tropicales. 2019.
25. H. Portier. Le test de diagnostic rapide du streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A dans les angines, trois ans après sa mise à disposition en ville. [Internet]. La Lettre de l'infectiologue; 2006. Disponible sur:  
<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/12249.pdf>
26. Collège Français d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale. Item 146 (ex item 77) : Angines de l'adulte et de l'enfant et rhinopharyngites de l'enfant. 2014.
27. AMELI. Reconnaître la scarlatine [Internet]. Disponible sur:  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/scarlatine/definition-symptomes-modes-transmission>
28. Assurance maladie, Direction générale de la santé, Société Française de Pédiatrie. Guide pratique : Collectivités de jeunes enfants et maladies infectieuses. 2006.
29. Mirabel M, Ferreira B, Sidi D, Lachaud M, Jouven X, Marijon E. Rhumatisme articulaire aigu: Perspectives. médecine/sciences. juin 2012;28(6-7):633-8.
30. Collège universitaire des enseignants de néphrologie (France), Moulin B, Peraldi M-N. Néphrologie. 2018.
31. M. VEROLET C, M. POSFAY-BARBE K. Antibiotiques pour traiter la pharyngite à streptocoque chez les enfants en Suisse : est-ce encore utile ? 2016;334-7.
32. Paintraud D. Angine : état des lieux de l'ANSM sur les TROD disponibles en pharmacie [Internet]. VIDAL. Disponible sur:  
<https://www.vidal.fr/actualites/23998-angine-etat-des-lieux-de-l-an-sm-sur-les-trod-disponibles-en-pharmacie.html>
33. VIDAL. Recommandations prise en charge de l'angine [Internet]. VIDAL. 2018. Disponible sur:  
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/angine-1441.html>
34. PRESCRIRE. Anti-inflammatoires non stéroïdiens dans l'angine : risque de phlegmons de gorge [Internet]. 2018. Disponible sur:  
<https://www.prescrire.org/fr/3/31/55276/0/NewsDetails.aspx?page=1>
35. VIDAL. Infection urinaire - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. 2020. Disponible sur:  
<https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/infection-urinaire-cystite.html>
36. VIDAL. Recommandations Cystite aiguë de la femme [Internet]. VIDAL. 2019. Disponible sur:  
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cystite-aigue-de-la-femme-1566.html>
37. Collège Français des Urologues. Item 157 (Item 93) - Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte. Leucocyturie. 2014.
38. AMELI. Reconnaître une pollakiurie [Internet]. AMELI. Disponible sur:  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/pollakiurie-envie-frequence-uriner/definition-symptomes-causes>
39. CHUV Service d'urologie. Urologie générale [Internet]. CHUV. Disponible sur:  
<https://www.chuv.ch/fr/urologie/uro-home/patients-et-familles/maladies-et-affections/urologie-generale>
40. Antibioclic. Cystite | Antibioclic [Internet]. Disponible sur: <https://antibioclic.com/questionnaire/10>
41. HAS. Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur:  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2722827/fr/cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/fr/cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme)
42. AMELI. Comprendre la pyélonéphrite aiguë [Internet]. AMELI. Disponible sur:  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/pyelonephrite/comprendre-pyelonephrite-aigue>
43. VIDAL. Recommandations Cystite aiguë de la femme - objectif de la prise en charge [Internet]. VIDAL. Disponible sur:  
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cystite-aigue-de-la-femme-1566.html>
44. HAS. Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme - Cystite aiguë simple (aucun facteur de risque de complication) [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur:  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2722827/fr/cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/fr/cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme)
45. HAS. Infections urinaires de la femme – Réduire les résistances bactériennes [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur:  
[https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2974300/fr/infections-urinaires-de-la-femme-reduire-les-resistances](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974300/fr/infections-urinaires-de-la-femme-reduire-les-resistances)

bactériennes

46. Association Française d'urologie. Chapitre 11 - Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/infections-urinaires.html>
47. AMELI. Diagnostic, traitement et évolution de la cystite [Internet]. AMELI. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cystite/diagnostic-traitement-evolution>
48. Texte court - Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte SPILF 2015.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
49. Argumentaire - DIAGNOSTIC ET ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS URINAIRES BACTERIENNES COMMUNAUTAIRES DE L'ADULTE SPILF 2015 .pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf>
50. CSP. Article L5221-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006690313/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006690313/)
51. URPS - Formation EXACTO STREPTATEST Biosynex.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://www.urps-pharmaciens-paca.fr/wp-content/uploads/2019/10/Formation-EXACTO-STREPTATEST-Pharm-observance-PACA-.pdf>
52. J.-F. Cohen, R. Cohen, P. Bidet, C. Levy, P. Deberdt, C. d'Hymieres, et al. Faux positifs du test de diagnostic rapide du streptocoque du groupe A dans les angines de l'enfant. Elsevier Masson. 2012;145-6.
53. Ballorini Maxime. Utilisation du test de diagnostic rapide des angines en Officine : Etude pilote sur le bassin de Santé de Montauban. [Internet]. Toulouse III Paul Sabatier; 2014. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/602/1/2014TOU32091.pdf>
54. AMELI - Dépliant TDR angine pour l'examen clinique.pdf [Internet]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/tldr-depliant.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/tldr-depliant.pdf)
55. Laboratoire Biosynex. E-learning BIOSYNEX - EXACTO PRO STREPTATEST [Internet]. 2019 Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=a5KWnzzbF8w>
56. ORL INFORMATION. Formation Étudiant | Comment réaliser un Test de Détection Rapide de l'angine (TDR)? [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=0z6MdqcnIMw>
57. BIOSYNEX - Documentation Streptatest Exactopro [Internet]. Disponible sur: [https://www.testangine.com/docs/streptatest-v1\\_112017-02.pdf](https://www.testangine.com/docs/streptatest-v1_112017-02.pdf)
58. VIDAL. Les tests de dépistage des cystites [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/infection-urinaire-cystite/depistage.html>
59. Collège Français des urologues. Item 262 (Item 259) - Lithiase urinaire - 6.1-1) La bandelette urinaire (BU) [Internet]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/urologie/enseignement/urologie\\_16/site/html/6.html](http://campus.cerimes.fr/urologie/enseignement/urologie_16/site/html/6.html)
60. Pascal Fraperie, Marielle Maye-Lasserre. Dépistage de l'infection urinaire avec des bandelettes [Internet]. microbiologiemedicale.fr. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/bandelettes-urinaires/>
61. Vanessa Latini, Noëlle Junod Perron, Jean-Daniel Graf, Catherine Stoermann Chopard. Analyse d'urines : l'ABC du praticien. Rev Med Suisse [Internet]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-218/analyse-d-urines-l-abc-du-praticien>
62. Ministère des Solidarités et de la santé. Ma santé 2022 : un engagement collectif [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/masante2022/>
63. Thomas Mesnier. Une angine, une cystite ? Rendez-vous chez votre pharmacien ! [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.thomasmesnier.fr/2020/03/une-angine-une-cystite-rendez-vous-chez-votre-pharmacien/>
64. Ordre National des Pharmaciens. Loi relative à l'organisation et à la transformation du système de santé : Des évolutions structurantes pour les pharmaciens au bénéfice des patients [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Loi-relative-a-l-organisation-et-a-la-transformation-du-systeme-de-sante-Des-evolutions-structurantes-pour-les-pharmaciens-au-benefice-des-patients>
65. Galanopoulou L. Larevuepharma.fr - Nouvelles missions - Le pharmacien est-il prêt pour la pratique clinique ? avr 2020;4.
66. CSP. Décret n° 2021-23 du 12 janvier 2021 relatif aux conditions dans lesquelles les pharmaciens peuvent délivrer des médicaments pour certaines pathologies. 2021-23 janv 12, 2021.
67. CSP. Arrêté du 5 mai 2021 fixant la liste des pathologies et des médicaments pouvant faire l'objet d'une délivrance par les pharmaciens d'officine telle que prévue à l'article L. 5125-1-1 A du code de santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043490393>



68. CSP. Arrêté du 6 mars 2020 relatif à l'autorisation du protocole de coopération « Prise en charge de l'odynophagie par l'infirmier diplômé d'Etat ou le pharmacien d'officine dans le cadre d'une structure pluri-professionnelle » - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041697956/>
69. CSP. Arrêté du 6 mars 2020 relatif à l'autorisation du protocole de coopération « Prise en charge de la pollakiurie et de la brûlure mictionnelle chez la femme de 16 à 65 ans par l'infirmier diplômé d'Etat et le pharmacien d'officine dans le cadre d'une structure pluri-professionnelle » - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041697967>
70. linternaute.fr. Odynophagie : Définition simple et facile du dictionnaire [Internet]. Disponible sur: <https://www.linternaute.fr/dictionnaire/fr/definition/odynophagie/>
71. CSP. Article L1434-12 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038886440/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886440/)
72. CSP. Article L6323-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038886477/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886477/)
73. CSP. Article L6323-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000036494896/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000036494896/)
74. CSP. Article L1411-11-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038886353/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886353/)
75. HAS. Revue de mortalité et de morbidité (RMM) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2015. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_434817/fr/revue-de-mortalite-et-de-morbidite-rmm](https://www.has-sante.fr/jcms/c_434817/fr/revue-de-mortalite-et-de-morbidite-rmm)
76. Ordre National des Pharmaciens. Les préalables pour exercer l'art pharmaceutique - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. 2020. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-prealables-pour-exercer-l-art-pharmaceutique>
77. Conseil national de l'Ordre des médecins. Devenir maître de stage [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/carriere/devenir-maitre-stage>
78. Médecin MSU. Devenir Maître de Stage des Universités (MSU) - Médecins Généralistes [Internet]. Disponible sur: <http://www.medecinmsu.fr/devenir-ma%C3%Aetre-de-stage-des-universit%C3%A9s/c-est-quoi-un-msu>
79. Collège Français d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale. Item 146 (ex item 77) : Angines de l'adulte et de l'enfant et rhinopharyngites de l'enfant [Internet]. unf3s. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/orl/enseignement/angine/site/html/>
80. Larousse É. Définitions : anamnèse - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/anamn%C3%A8se/3248>
81. Collège Français des Urologues. Item 157 (Item 93) - Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte. Leucocyturie [Internet]. unf3s. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/urologie/enseignement/urologie\\_7/site/html/4.html#4](http://campus.cerimes.fr/urologie/enseignement/urologie_7/site/html/4.html#4)
82. C. Olivier, H. Portier, R. Cohen, B. Schlemmer, I. Boucot, D. Peyramond. BHE : Résultats d'une enquête nationale sur le rhumatisme articulaire aigu (1995-1997) [Internet]. 1999. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/rhumatisme-articulaire-aigu-resultats-d-une-enquete-nationale-1995-1997>
83. Portier H, Grappin M, Chavanet P. Nouvelle stratégie de prise en charge des angines en France. Bull Académie Natl Médecine. 1 juin 2003;187(6):1107-16.
84. Portier H, Peyramond D, Boucot I, Grappin M, Boibieux A, Pribil C. Évaluation de l'applicabilité du consensus sur la prise en charge de l'angine chez l'adulte. Médecine Mal Infect. 1 janv 2001;31(6):388-95.
85. LE D, DEVEHAT (C.) L. Bilan de la campagne Test'Angine en Bourgogne. Bilan Camp TestAngine En Bourgogne. 2001;
86. Amélie Oger. Le TDR dans la prise en charge des angines en médecine générale : étude qualitative auprès des médecins. [Internet]. Faculté des sciences médicales et paramédicales de Marseille; 2020. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02986084/document>
87. AMELI. Rosp médecin traitant de l'adulte [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/remuneration/remuneration-objectifs/medecin-traitant-adulte>
88. CSP. Avenant n°18 a la convention nationale du 4 avril 2012 - Organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/658456/document/avenant-18-convention-nationale-pharmacien.pdf>
89. AMELI. TROD Angines [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/facturation-remuneration/trod-angines/trod-angines>

90. DGS. Message d'alerte 2020-REC-17 du 23/03/2020 - Information sur les TROD angines en pharmacie d'officine [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://dgs-urgent.sante.gouv.fr/dgsurgent/inter/detailsMessageBuilder.do?id=30701&cmd=visualiserMessage>
91. CSP. JORF n° 0170 du 11/07/2020 - Légifrance [Internet]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=6jSpA0cWPxkOQ3AuvS7vvK\\_RnHomPM8tT8dp-lOuYrs](https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=6jSpA0cWPxkOQ3AuvS7vvK_RnHomPM8tT8dp-lOuYrs)
92. Procédure illustrée et interprétation du résultat du test BIOSYNEX COVID-19 BSS [Internet]. Disponible sur: [https://www.biosynex.com/wp-content/uploads/2020/07/POS\\_UTI\\_SW40005A\\_FR\\_V02202006R02.pdf](https://www.biosynex.com/wp-content/uploads/2020/07/POS_UTI_SW40005A_FR_V02202006R02.pdf)
93. CSP. Arrêté du 26 octobre 2020 modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042469123>
94. Biosynex. Documentation test BIOSYNEX COVID-19 Ag BSS. 2020;2.
95. Ordre National des Pharmaciens. Tests antigéniques à l'officine : toutes les informations nécessaires pour vous accompagner - Communications. [Internet]. 2020. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Tests-antigeniques-a-l-officine-toutes-les-informations-necessaires-pour-vous-accompagner>
96. Ministère des Solidarités et de la santé. Site internet du DREES - Délais sur les tests [Internet]. Disponible sur: [https://drees.shinyapps.io/delais\\_test\\_app/](https://drees.shinyapps.io/delais_test_app/)
97. François Pouzaud. Tests antigéniques, masques, tracing en officine : 2021 démarre fort ! - 19/01/2021 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr. Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. 19 janv 2021. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/tests-antigeniques-masques-tracing-en-officine-2021-demarre-fort.html>
98. Junot H, Méloni C, Bleibtreu A, Robert A. Impact de la pandémie COVID-19 sur les consommations hospitalières en antibiotiques, étude monocentrique d'un ESR métropolitain. Med Mal Infect. sept 2020;50(6):S94.
99. VIDAL. Pas d'azithromycine dans la COVID19 en dehors d'une indication antibactérienne [Internet]. VIDAL. 2021. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26808-pas-d-azithromycine-dans-la-covid-19-en-dehors-d-une-indication-antibacterienne.html>
100. Antibioclic. Stratégie thérapeutique : Angine [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://antibioclic.com/strategie/216/1351>
101. Le guide santé. Désert médicaux : état des lieux et solutions - Santé publique [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.le-guide-sante.org/actualites/sante-publique/deserts-medicaux-etat-des-lieux-solutions>
102. Le guide santé. Déserts médicaux : La carte de France - Santé publique [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.le-guide-sante.org/actualites/sante-publique/deserts-medicaux-france>
103. ARS. Le plan pour renforcer l'accès territorial aux soins [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://www.ars.sante.fr/le-plan-pour-renforcer-laces-territorial-aux-soins-0>
104. Ordre National des Pharmaciens. Une offre de soins pharmaceutiques garantie par un maillage territorial adapté - Communications [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Une-offre-de-soins-pharmaceutiques-garantie-par-un-maillage-territorial-adapte>
105. CSP. Article L5125-1-1 A - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038886688/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886688/)
106. AMELI. Tarifs conventionnels des médecins généralistes en France métropolitaine [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/remuneration/tarifs-generalistes/tarifs-metropole>
107. CHU limoges. Catalogue des examens de laboratoire [Internet]. Disponible sur: [http://www.chu-limoges.fr/catalogue\\_examens\\_labos/fiche\\_examen\\_utilisateur.php?id\\_catalogue=2086](http://www.chu-limoges.fr/catalogue_examens_labos/fiche_examen_utilisateur.php?id_catalogue=2086)
108. VIDAL. Médicaments - Gammes - FOSFOMYCINE [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/fosfomycine-mylan-pharma-61049.html>
109. VIDAL. Médicaments - Gammes - SELEXID [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/selexid-9217.html>
110. Tamm. Site internet Tamm [Internet]. Tamm - Logiciel d'aide à la pratique médicale. Disponible sur: <https://tamm.fr/maison-de-sante/>
111. ARS. La coordination des soins de ville au service des patients [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://www.ars.sante.fr/la-coordination-des-soins-de-ville-au-service-des-patients>
112. Stéphane de Vendevre. Théragora - Les pharmaciens montent en puissance dans les maisons de santé pluridisciplinaires [Internet]. Disponible sur: <https://www.theragora.fr/acteurs-de-ma-sante/professionnels-de-sante/medecins/-les-pharmaciens-montent-en-puissance-dans-les-maisons-de-sante-pluridisciplinaires.html>



113. Anne-Hélène Collin. Dispensation sous protocole : les médecins généralistes n'en veulent pas (bis) - 01/03/2019 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr. Le Moniteur des pharmacie.fr [Internet]. 1 mars 2019. Disponible sur:  
<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/190301-dispensation-sous-protocole-les-medecins-generalistes-n-en-veulent-pas-bis.html>
114. Ordre des pharmaciens du Québec. Deux ans après l'entrée en vigueur de la Loi 41 : déjà plus de 710 000 services offerts à la population [Internet]. Ordre des Pharmaciens du Québec. 2017. Disponible sur:  
<https://www.opq.org/blogue/deux-ans-apres-lentree-en-vigueur-de-la-loi-41-deja-plus-de-710-000-services-offerts-a-la-population/>
115. Société Suisse des Pharmaciens. netCare - outils de travail [Internet]. PharmaSuisse.org. Disponible sur:  
<https://www.pharmasuisse.org/fr/1247/netCare.htm>

## **ANNEXES :**

**Annexe 1 :** Rapport de l'ANSM de 2019 sur l'état des lieux des tests oropharyngés rapides des angines à Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A.



**ETAT DES LIEUX DES TESTS ORO-  
PHARYNGES RAPIDES DES ANGINES A  
STREPTOCOQUE BETA-HEMOLYTIQUE  
DU GROUPE A**

**DECEMBRE 2019**

## Sommaire

### Introduction et contexte

### Méthodologie suivie

### Synthèse des réponses des fabricants

### Conclusions et recommandations

## METHODOLOGIE SUIVIE

L'ANSM a adressé des courriers à 38 fabricants de TROD angine entre août 2019 et septembre 2019. Les courriers demandaient de communiquer la liste des tests commercialisés en France et le cas échéant, de transmettre la notice d'utilisation pour l'évaluation documentaire des performances du test.

Parmi les fabricants, mandataires et distributeurs contactés tous n'ont pas répondu sollicitation.

## SYNTHESE DES REPONSES DES FABRICANTS

Au 18 décembre 2019 : 16 tests ont été identifiés.

Le présent état des lieux montre que le temps de réalisation est généralement compris entre 5 et 10 minutes.

Le détail des données obtenues est rapporté dans le tableau de l'annexe.

## CONCLUSIONS

Dans le cadre de l'introduction de ces TROD angine en officine en janvier 2020, cet état des lieux donne une vue d'ensemble des produits disponibles sur le marché français. Il permettra également un achat éclairé des pharmaciens.

Une étude sur les performances effectives, notamment sur la sensibilité analytique de l'ensemble des TROD présent dans cet état des lieux sera réalisée d'ici la fin du 1<sup>er</sup> trimestre 2020.

Un rapport présentant le protocole d'étude et les résultats viendra compléter cet état des lieux.

**ANNEXE : ETAT DES LIEUX DES TESTS ORO PHARYNGES RAPIDES DES ANGINES A STREPTOCOQUE BETA-HEMOLYTIQUE DU GROUPE A**

Tableau 1 : Destinations et informations pratiques :

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

Etat des lieux des tests oro-pharynges rapides des angines à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A

Tableau 2 : Performances

<u>Nom du dispositif</u>	<u>Nom du fabricant</u>	<u>Type de test</u>	<u>Sensibilité analytique</u>	<u>Spécificité analytique</u>	<u>Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) diagnostiques</u>
Strep A sign	Vedablab	Qualitatif résultats rendus: Positif: 2 bandes (une dans la région contrôle et une dans la région test) Négatif: 1 bande colorée dans la région contrôle	Entre 2,4.10 <sup>2</sup> et 1,2.10 <sup>3</sup> bactéries/mL	Pas d'interférences avec: <i>Strep B, Strep C, Streptococcus mutans, Staphylococcus epidermidis</i>	Se: 91,8% Sp: 97,7%
Strep A check	Vedablab	Qualitatif résultats rendus: Positif: 2 bandes (une dans la partie haute et une dans la partie basse) Négatif: une bande colorée dans la partie supérieure	Entre 2,4.10 <sup>2</sup> et 1,2.10 <sup>3</sup> bactéries/mL	Pas d'interférences avec: <i>Strep B, Strep C, Streptococcus mutans, Staphylococcus epidermidis</i>	Se: 91,8% Sp: 97,7%
Test Rapide OnSite Strep A	CTK Biotech	Qualitatif résultats rendus: Positif: 2 bandes (une dans la région contrôle et une dans la région test) Négatif: 1 bande colorée dans la région contrôle	Non précisé dans la notice	Pas d'interférences avec: <i>Strep B, Strep C, Strep F, Strep G, Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, Candida albicans, Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus faecalis, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, meningitidis, sicca et subflava, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Staphylococcus aureus et epidermidis, Streptococcus mutans, pneumoniae et sanguis</i>	Se: 94,4% Sp: 97,3%
QuickVue Dipstick Strep A Test	Quidel Corporation	Qualitatif résultats rendus: Positif: 2 bandes (une dans la région contrôle et une dans la région test) Négatif: 1 bande colorée dans la région contrôle	Non précisé dans la notice	Pas d'interférences avec: <i>Strep B, Strep C, Strep F, Strep G, Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, Candida albicans, Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus faecalis, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, meningitidis, sicca et subflava, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Staphylococcus aureus et epidermidis, Streptococcus mutans, pneumoniae et sanguis, Escherichia coli</i>	Se: 92% Sp: 98%
QuickVue Inline Strep A test	Quidel Corporation	Qualitatif résultats rendus: Positif: 2 bandes (une dans la région contrôle et une dans la région test) Négatif: 1 bande colorée dans la région contrôle	5x10 <sup>5</sup> bactéries/test	Pas d'interférences avec: <i>Strep C et G, Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae, subflava et meningitidis, Haemophilus influenzae, Candida albicans, Branhamella catarrhalis, Enterococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae et mutans.</i>	Se: 92% Sp: 99%

Etat des lieux des tests oro-pharynges rapides des angines à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A

QuickVue+ Strep A Test	Quidel Corporation	Qualitatif avec utilisation de carte-test. Résultats rendus: <u>Positif</u> : signe + dans la grande fenêtre carrée et coloration dans la fenêtre d'achèvement du test. <u>Négatif</u> : signe - dans la grande fenêtre et coloration dans la fenêtre d'achèvement du test	non précisé dans la notice	Pas d'interférences avec 53 souches de micro-organismes (non cités)	Se: 95% Sp: 98%
Strepta Test	Biosynex	Qualitatif résultats rendus: <u>Positif</u> : 2 bandes (une dans la région contrôle et une dans la région test) <u>Négatif</u> : 1 bande colorée dans la région contrôle	Entre 5,0x10 <sup>3</sup> et 5,0x10 <sup>5</sup> bactéries/test	Pas d'interférences avec: <i>Strep B, Strep C, Strep F, Strep G, Streptococcus mutans, intermedius, pneumoniae, faecalis et sanguis, Serratia marcescens, Staphylococcus aureus, epidermidis, saprophyticus, Corynebacterium diphtheriae, Neisseria gonorrhoeae, meningitidis, sicca, et subflava, Branhamella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Candida albicans, Bordetella pertussis.</i>	Se: 96,8% sp: 94,7%
SD Strep A	SD Standard Diagnostics	Qualitatif résultat rendus: <u>Positif</u> : 2 bandes dans la fenêtre résultat <u>Négatif</u> : seulement la bande contrôle apparaît	3,906x10 <sup>5</sup> UFC/mL	Pas d'interférences avec 32 organismes testés (organismes non précisés)	Se: 87,3% Sp: 95,8%
TrodAngine	AAZ-LMB	Qualitatif résultat rendus: <u>Positif</u> : 2 bandes dans la fenêtre résultat <u>Négatif</u> : seulement la bande contrôle apparaît	10 <sup>5</sup> bactéries/mL	Pas d'interférences avec: <i>Group B Streptococcus, Neisseria meningitidis, Serratia marcescens, Group F Streptococcus, Neisseria sicca, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Branhamella catarrhalis, Bordetella pertussis, Streptococcus mutans, Group C Streptococcus, Neisseria gonorrhoeae, Staphylococcus aureus, Group G Streptococcus, Neisseria subflava, Corynebacterium diphtheriae, Streptococcus sanguis, Haemophilus influenzae, Candida albicans, Enterococcus faecalis.</i>	Se: 92,3% Sp: 96,4%
Test-Angine	Laboratoires Nephrotek	Qualitatif résultats rendus: <u>Positif</u> : 2 bandes (une dans la région contrôle et une dans la région test) <u>Négatif</u> : 1 bande colorée dans la région contrôle	10 <sup>5</sup> bactéries/mL	Pas d'interférences avec : <i>Strep C, Strep G, Staphylococcus aureus, Neisseria subflava, Haemophilus influenzae, Candida albicans, Neisseria meningitidis et gonorrhoeae, Branhamella catarrhalis, Enterococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae et mutans.</i>	Se : 96.5% Sp : 98%

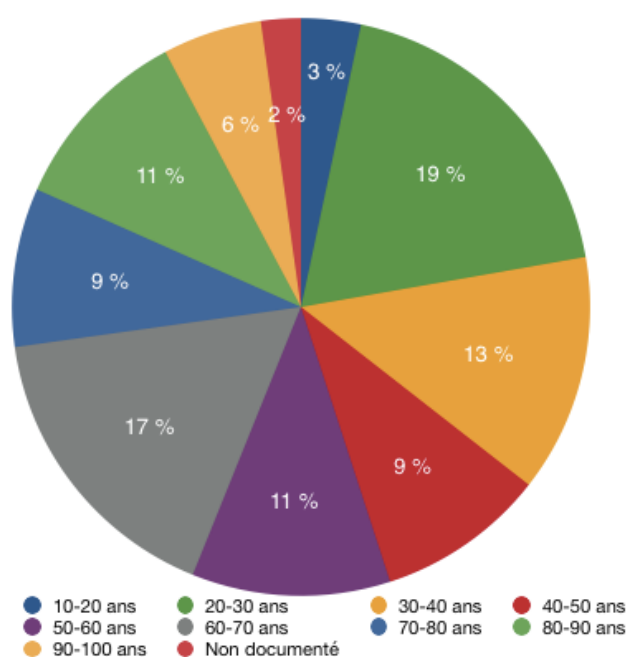
Etat des lieux des tests oro-pharynges rapides des angines à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A

StreptaTest OPTIMA card	Biosynex	Qualitatif : Résultats rendus : <u>Positif</u> : 2 bandes (une dans la région contrôle et une dans la région test) <u>Négatif</u> : 1 bande colorée dans la région contrôle	10 <sup>5</sup> bactéries/écouvillon	Pas d'interférences avec : <i>Group B, C, F, G streptococcus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus sanguis, Streptococcus mutans, Staphylococcus epidermidis et aureus, Candida albicans, Corynebacterium diphtheriae, Branhamella catarrhalis, Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae, Bordetella pertussis, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, meningitidis, sicca et subflava, Pseudomonas aeruginosa et Enterococcus faecalis.</i>	Se : 94.4% Sp : 97.3%
-------------------------------	----------	--	--------------------------------------	--	--------------------------

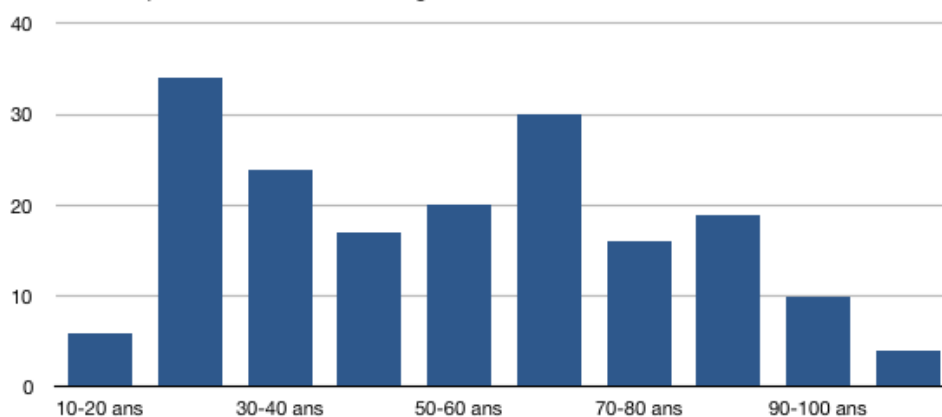
Etat des lieux des tests oro-pharynges rapides des angines à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A

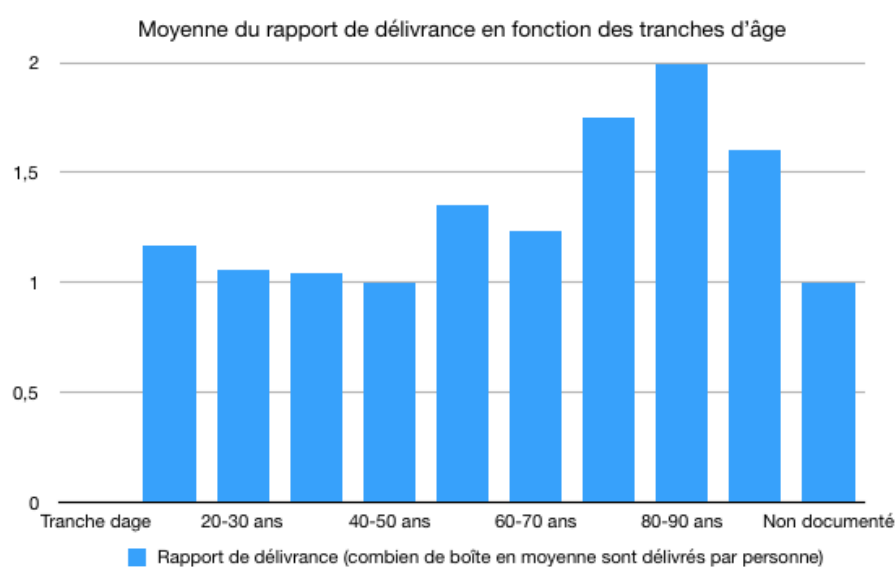
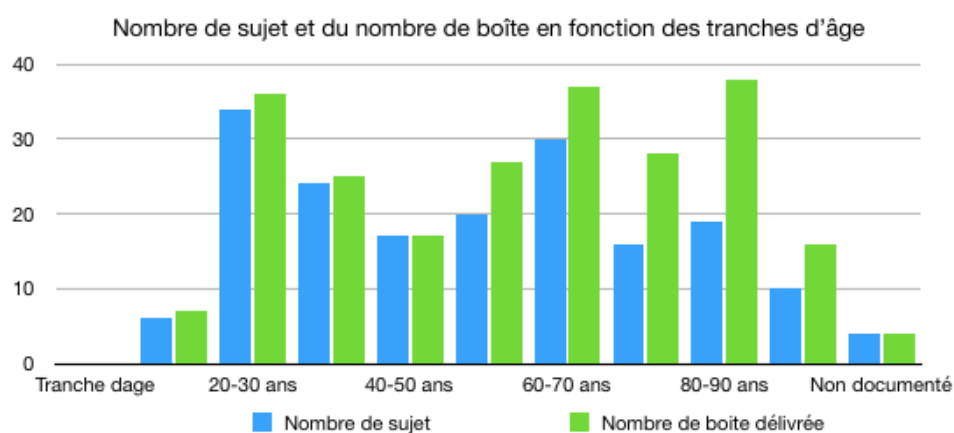
Annexe 2 : Analyse de l'étude sur la vente de Fosfomycine au cours de l'année 2019 dans une pharmacie rurale d'Amboise et profile des patientes associées.

Répartition des tranches d'âge en fonction du nombre de boîtes délivrées



Répartition des tranches d'âge en fonction du nombre de boîtes délivrées





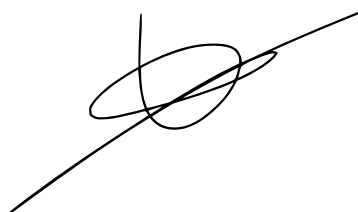
## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) ...*DELAPERRIERE JULIE*.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :





**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

21201539

N° Étudiant : .....

N° Thèse : ..... 59

Nom et Prénom : DELAPERRIERE Julie

Sujet : La dispensation sous protocole en antibiothérapie : le rôle du pharmacien  
d'officine.

Tours, le : 25 juillet 2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

**Professeur Philippe LANOTTE**  
SERVICE DE BACTÉRIOLOGIE, VIROLOGIE, HYGIÈNE HOSPITALIÈRE  
C.H.R.U. de Tours - Hôpital Bretonneau  
2, boulevard Tonnelière - 37044 Tours cedex 9  
Tél. 02 47 47 47 98 - Fax 02 47 47 38 12  
email : philippe.lanotte@univ-tours.fr

Vu et Transmis :  
Le Doyen



## TITRE DE LA THÈSE

La dispensation sous protocole en antibiothérapie : le rôle du pharmacien d'officine.

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La résistance aux antibiotiques est une des problématiques majeures à laquelle la santé publique est confrontée aujourd'hui. Dans un souci de lutte contre l'accroissement de cette antibiorésistance, tous les acteurs de la santé doivent être impliqués. Le pharmacien d'officine a un réel rôle à jouer dans la dispensation et les conseils associés aux prescriptions d'antibiotiques.

La dispensation sous protocole concernant les antibiotiques vient d'être autorisée sur le territoire national. Quelles en sont les modalités d'application et les réels enjeux de santé ? Ce sont les deux problématiques auxquelles ce mémoire tente de répondre. En abordant le problème de l'antibiorésistance, en détaillant la physiopathologie des angines et des cystites, en détaillant les différents protocoles de dispensation et en analysant les points forts et les limites de ces protocoles : ce mémoire résume le rôle que pourra jouer à l'avenir le pharmacien d'officine dans ce domaine.

## MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Dispensation sous protocole, antibiotique, résistance bactérienne, bon usage, angine, cystite aiguë simple, prise en charge pharmaceutique, protocole de dispensation, coopération.

JURY

PRÉSIDENT : Mr LANOTTE Philippe (Professeur des Universités et Praticien Hospitalier (Faculté de Pharmacie et CHRU de Tours)

## MEMBRES :

Mr BASTIDES Frédéric (Praticien Hospitalier, Service des maladies infectieuses, CHRU de Tours)

Mr JUSTE Matthieu (Maître de conférences – Faculté de pharmacie de Tours)

Mr CONAN Gilles (Pharmacien titulaire d'Amboise)

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 7 Juillet 2021