



**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2022

THESE 2022/TOU3/2020

**THÈSE**

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

Présentée et soutenue publiquement le 6 Avril 2022  
par

KASTLÉ Mélanie

---

**CONSEILS À L'OFFICINE ET DISPENSATION POUR LA PRISE EN  
CHARGE DE LA CYSTITITE SIMPLE CHEZ LA FEMME : ÉTAT DES  
LIEUX EN FRANCE ET EXEMPLES INTERNATIONAUX**

---

Directeur de thèse : Dr DESPAS Fabien

**JURY**

Président : Pr SALLERIN Brigitte  
1er assesseur : Dr DESPAS Fabien  
2ème assesseur : Dr BELLEUF Raphaël  
3ème assesseur : Dr LALLEMENT Louis Frédéric

**PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 1er octobre 2020**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

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

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

## Remerciements

### **Aux membres du jury :**

Madame le Professeur Brigitte SALLERIN,

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté d'assurer la présidence de ce jury, c'est un honneur pour moi. Je vous remercie également pour ces années où vous m'avez transmis connaissances, passion et l'envie de m'impliquer dans la prise en charge des patients au travers de l'éducation thérapeutique. Il ne fait aucun doute que vous avez grandement contribué à me construire en tant que pharmacienne.

Monsieur le Docteur Fabien DESPAS,

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien, votre patience, votre disponibilité et vos encouragements. Vous avez su m'orienter dans la définition de mon sujet et dans la réalisation du questionnaire. Vous avez donné des réponses à mes questions et me redonner confiance en mes capacités de travail. Ce travail est achevé grâce à votre encadrement. Merci pour tout.

Monsieur le Docteur Raphaël BELLEUF,

Je vous remercie d'avoir pris le temps de relire et de commenter la partie sur le Québec. Je suis honorée d'avoir pu échanger avec un confrère malgré la distance et le décalage horaire. Votre participation à ce jury apporte un plus que je n'osais pas espérer au début de mon travail. Merci pour votre participation.

Monsieur le Docteur Louis Frédéric LALLEMENT,

Je suis très heureuse de pouvoir collaborer avec toi au quotidien. Tu fais partie des exemples que j'aimerais suivre dans ma vie professionnelle, toujours souriant, bienveillant et surtout calme, et ce n'est pas toujours facile. Travailler et échanger avec toi est toujours un plaisir. Merci.

### **À ma famille :**

À ma petite maman, sans qui je n'en serais pas là. Tu as toujours été présente pour me soutenir et me reconforter. Si j'ai pu grandir à l'abri du besoin, dans la joie, la santé et l'amour, c'est bien grâce à toi. Je t'en remercie, et t'en remercierai toujours. Je n'oublierai pas les sacrifices que vous avez fait avec Nico pour Camille et moi, et j'espère avoir l'occasion de vous montrer à quel point je vous remercie.

À Nico, merci pour ton implication à chaque étape de mes études, que ce soit en me rappelant à l'ordre quand je me laissais aller, quand tu m'aidais à réfléchir sur les problèmes de maths même si tu n'y comprenais pas grand-chose, quand tu m'encourageais et m'apaisais quand j'avais des angoisses. Je n'aurais pas aussi bien réussi sans toi. Et merci aussi pour tout le reste !

À mon papa, tu m'as appris ce que c'était que le goût de l'effort, tu m'as fait découvrir les merveilles de la montagne et vivre plein d'aventures fabuleuses. Je te dois mon amour de la nature, de la montagne et de la sérénité qu'elles apportent. Ce n'est pas pour rien que je recherche toujours l'apaisement dans les hauteurs. Tu m'as apporté l'équilibre psychique dont j'avais besoin pour m'épanouir entre travail et loisirs. Merci mon papounet.

À ma petite sœur Camille sans qui la réalisation du questionnaire en japonais n'aurait pas été possible, sans qui une partie de mes recherches n'auraient pas été possibles (merci pour les liens en japonais !), sans qui je n'aurais même pas eu l'idée de m'intéresser à ce pays. Et merci pour les moments entre sœurs, les délires, les fous rires, les partages et les confidences... Je t'aime.

#### **À mes amis :**

À Alexia et Julie, pour l'énorme travail de relecture qu'elles ont fait, pour le soutien et les encouragements, et pour toutes ces années à la fac de partage et d'entraide. Je suis heureuse de pouvoir vous compter parmi mes amies, et je sais que nous serons toujours disponibles l'une pour l'autre pour s'entraider dans notre vie professionnelle et partager de bons moments dans notre vie personnelle.

Merci également à Lucie, Justine, Karine et tous les autres, qui ont rendu ces années d'études plus agréables.

À Haneul, pour m'avoir aidée à affronter et surmonter mes angoisses et avancer dans ce travail. Nos séances de psychologie de comptoir et de travail m'ont été d'un grand secours et ont été indispensables à la réalisation de ce travail.

À mon doudou d'amour, merci d'être toujours là pour moi, de me supporter et me soutenir dans les mauvais moments, et partager les bons (qui sont heureusement plus nombreux), et d'éclairer mes journées avec tes jeux de mots. Merci de me faire découvrir toujours de nouvelles choses, d'être mon compagnon d'aventure à l'autre bout du monde. Merci de construire avec moi un avenir joyeux et ensoleillé rien qu'à nous. Merci de faire partie de ma vie. Mon ami, mon amour, ma moitié, je t'aime.

## Table des matières

Remerciements.....	4
Abréviations.....	9
Liste des Figures.....	11
Liste des Tableaux.....	11
Liste des Annexes .....	11
Introduction.....	12
Partie I : La cystite simple en France .....	14
I. Rappels anatomiques (2,3).....	14
II. Physiologie (2,3) .....	15
III. Epidémiologie des infections urinaires .....	16
IV. Physiopathologie.....	17
1. Mécanismes d'infection .....	17
2. Symptomatologie .....	18
3. Facteurs de risques.....	19
4. Germes responsables .....	19
5. Diagnostic .....	20
V. Prise en charge médicamenteuse .....	21
1. Généralités .....	21
2. Recommandations.....	22
3. Rappels de bactériologie .....	24
4. Pharmacologie des différentes molécules .....	25
a) Fosfomycine trométamol .....	25
b) Pivmecillinam et autres Bêta-lactamines (11).....	26
c) Fluoroquinolones (11) .....	27
d) Nitrofurantoïne (13,14) .....	29
e) Association Sulfaméthoxazole/triméthoprim (11).....	30
5. Suivi des résistances aux antibiotiques .....	31
6. Mécanisme de résistance aux antibiotiques.....	33
VI. Prise en charge non médicamenteuse.....	34
1. Phytothérapie.....	34
2. Aromathérapie .....	35
3. Autres prises en charge .....	36
4. Conseils associés : règles hygiéno-diététiques .....	36
VII. Cadre réglementaire de la délivrance.....	37

Partie II : Exemples internationaux .....	39
I. Royaume-Uni.....	39
1. Fonctionnement du système de santé.....	39
a) Le NHS.....	39
b) Comment le patient obtient-il ses médicaments ? .....	40
c) Rétribution de la pharmacie .....	40
2. La formation du pharmacien.....	41
3. La formation du pharmacien prescripteur .....	41
4. Attributions du pharmacien prescripteur .....	43
5. Que peuvent prescrire les pharmaciens anglais ? .....	46
6. Impact de la prescription par les pharmaciens .....	47
7. Recommandations des sociétés savantes du Royaume-Uni pour la prise en charge de la cystite simple.....	48
II. Québec .....	50
1. Système de santé canadien.....	50
2. Système de santé québécois (60).....	51
3. Prise en charge des Services pharmaceutiques .....	52
a) Services couverts sans frais .....	53
b) Services non couverts.....	53
c) Montant à payer pour les médicaments .....	53
d) Conditions de couverture d'un médicament par la RAMQ.....	56
4. Formation du pharmacien.....	56
5. Rôle et activités du pharmacien québécois .....	57
a) Généralités.....	57
b) Autour de la délivrance .....	58
c) Ajustement et modification des ordonnances .....	59
Amorcer une thérapie .....	59
Modifier une thérapie .....	61
Prolongation d'ordonnance.....	62
Substitution d'un médicament.....	62
Administration d'un médicament .....	62
6. Recommandations québécoises pour la prise en charge de la cystite simple ..	62
III. Japon .....	63
1. Un peu d'histoire.....	63
2. Système de santé .....	63
3. Pharmacien japonais .....	64

4.	Classification des médicaments .....	65
5.	Les <i>Yakkyoku</i> .....	66
6.	Recommandations japonaises pour la prise en charge de la cystite simple (82) 67	
IV.	Amérique latine (83) .....	68
Partie III : Questionnaire autour de la prise en charge de la cystite simple .....		70
I.	Introduction.....	70
II.	Matériel et méthodes.....	70
III.	Résultats.....	71
1.	Analyse des réponses obtenues en France .....	71
2.	Analyse des réponses obtenues à l'étranger .....	77
IV.	Discussion.....	78
1.	Comparaison entre la France et les autres pays .....	78
2.	Limite de l'étude.....	80
Conclusion .....		82
Bibliographie.....		83
Annexes .....		90

## Abréviations

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARA II : Antagonistes du récepteur à l'Angiotensine II

AVK : Anti-vitamine K

BLSE : Bêta-lactamase à spectre élargi

C3G : Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération

CSP : Code de la Santé Publique

CSS : Code de la Sécurité Sociale

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DHFR : DiHydroFolate Réductase

DMP : Designated Medical Practitioner

ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines

EMA : Agence Européenne du Médicament

FDA : Food and Drug Administration

G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase

GMF : Groupe de Médecine de Famille

GMHI : Government-Managed Health Insurance system

GPhC : General Pharmaceutical Council

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

INR : International Normalized Ratio

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

MSP : Maison de Santé Pluriprofessionnelle

NHI : National Health Insurance

NHS : National Healthcare System

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques

OPQ : Ordre des Pharmaciens du Québec

OTC : Over-the-counter

PABA : Acide Para-AminoBenzoïque

PIP : Pharmacist Independent Prescriber

PLP : Protéines liant les Pénicillines

PPC : Prepayment certificate

PSP : Pharmacist Supplementary Prescriber

RAMQ : Régie de l'Assurance Maladie du Québec

SMHI : Society-Managed Health Insurance system

SPIIF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

## Liste des Figures

Figure 1 : Anatomie générale de l'appareil urinaire féminin (2).....	14
Figure 2 : Anatomie du rein (2).....	15
Figure 3 : Innervation des phases de continence et de miction (2).....	16
Figure 4 : Arbre décisionnel de la stratégie de prise en charge globale d'une infection urinaire. PNA : Pyélonéphrite aiguë. EBLSE : Escherichia coli à Bêta-lactamase à Spectre Elargi (4). .....	21
Figure 5 : Choix de l'antibiothérapie pour la cystite simple (4).....	23
Figure 6 : Choix de l'antibiothérapie pour la cystite à risque de complication (4) .....	24
Figure 7 : Schéma de la paroi bactérienne (11).....	24
Figure 8 : Mécanisme d'action du Cotrimoxazole (16).....	30
Figure 9 : Questions que doit se poser un pharmacien-prescripteur (43).....	45
Figure 10 : Classement des antibiotiques selon leur préférence d'utilisation .....	74

## Liste des Tableaux

Tableau 1 : Classification des bactéries .....	25
Tableau 2 : Evolution des résistances des souches de E. coli isolées sur tous types de prélèvements (16) .....	32
Tableau 3 : Résistances en 2018 des souches de E.coli sur prélèvements urinaires en 2018 (17) .....	33
Tableau 4 : Résumé des mécanismes de résistances actuellement connus pour chaque antibiotique.....	34
Tableau 5: Exemple des coûts payés par l'assuré et la RAMQ.....	54
Tableau 6 : Conditions de couverture sans frais par la RAMQ.....	55
Tableau 7 : Pathologies et conditions pour lesquelles elles sont éligibles à l'amorce thérapeutique par le pharmacien québécois.....	60
Tableau 8 : Caractéristiques de l'échantillon .....	71
Tableau 9 : Comparaison des réponses autour des critères d'orientation vers un médecin devant un tableau de cystite selon les caractéristiques du patient et les symptômes présentés .....	72
Tableau 10 : Comparaison des stratégies thérapeutiques devant un tableau de cystite simple. ....	75
Tableau 11 : Comparaison des conseils hygiéno-diététiques associés à la délivrance dans le cas d'une cystite simple.....	76
Tableau 12 : Délivrance d'antibiotique sans ordonnance dans le cadre d'une cystite simple .....	77

## Liste des Annexes

<i>Annexe 1 : Extrait de la notice d'utilisation du test My test : infection urinaire distribué par le laboratoire Mylan .....</i>	<i>90</i>
<i>Annexe 2 : Echange de courriels .....</i>	<i>93</i>
<i>Annexe 3 : Questionnaire en français.....</i>	<i>97</i>
<i>Annexe 4 : Questionnaire en anglais .....</i>	<i>100</i>

## Introduction

L'accès aux soins est un enjeu crucial pour la plupart des pays. Ainsi, différentes politiques sont mises en œuvre pour que la population puisse accéder aux soins et rester en bonne santé. En France, l'accès aux soins s'avère hétérogène sur le territoire, et les projections de densité médicale dans les prochaines années envisagent une dégradation de la situation. Certaines zones sont qualifiées de déserts médicaux, notamment en milieu rural à faible densité de population, mais également en zone purement urbaine pour ce qui est de la médecine générale. Ce constat est observé dans plusieurs pays d'Europe et même au-delà, avec un manque de professionnels médicaux à tous les niveaux pour répondre aux besoins de santé d'une population grandissante et vieillissante. De plus, le maillage territorial des professionnels de santé est inégal. Chaque pays cherche donc des solutions afin de faciliter l'accès aux soins des populations (1).

Une des stratégies à adopter pourrait être de diminuer la charge de travail de la médecine générale, afin de raccourcir les délais d'attente et ainsi assurer un meilleur suivi. Pour cela, le recours aux pharmaciens, l'un des professionnels de santé de proximité le plus disponible, pourrait être envisagé. En effet, bien que le maillage territorial des officines ne soit pas optimal, le pharmacien reste plus accessible que le médecin généraliste.

L'idée du pharmacien « prescripteur » a fait son apparition en France depuis quelques années, avec pour objectif de désengorger les médecins généralistes en permettant aux pharmaciens de délivrer sans ordonnances des médicaments à prescription obligatoire dans le cadre de pathologies bénignes. Parmi ces pathologies bénignes, j'ai choisi de me concentrer sur la cystite simple, pathologie fréquente comme j'ai pu le constater au cours de mes différentes expériences officinales.

La comparaison avec nos confrères étrangers m'a semblé être une bonne source d'information pour anticiper l'intérêt de cette nouvelle possibilité, estimer l'éventuelle amélioration de l'offre de soin, et comment la mettre en œuvre en toute sécurité. Selon moi, la délivrance de médicaments à prescription obligatoire par le pharmacien devrait permettre de soulager les médecins généralistes et leur permettre ainsi d'accorder plus de temps aux patients polyopathologiques et aux pathologies lourdes, réduire les coûts de santé, et peut-être aussi permettre une prise en charge plus rapide, afin d'éviter tout risque de complication.

L'objectif de notre travail n'étant pas d'être exhaustif, j'ai restreint mes recherches au Royaume-Uni, au Canada, au Japon et à quelques pays d'Amérique Latine. Le Royaume-Uni et le Canada sont je pense de bons exemples, les pharmaciens ont des attributions différentes et ces pays sont assez avant-gardistes en matière de santé publique. J'ai également souhaité travailler sur le Japon car le fonctionnement des systèmes de santé en Asie en général est rarement évoqué à la faculté. Pourtant, le Japon est réputé pour la santé et la longévité de sa population. Ayant une personne de mon entourage étudiant le japonais, j'ai saisi cette opportunité de rechercher si le rôle du pharmacien japonais pouvait expliquer cette réputation. Enfin, je consacrerai une partie à l'Amérique Latine, qui a attiré mon attention au tout début de mes recherches au détour de la lecture d'une thèse sur la délivrance d'antibiotiques sans ordonnance dans cette région. C'est également l'opportunité de faire une comparaison avec un système socio-économique différent.

Après une définition de la cystite simple, nous ferons le point sur la situation en France : quelles sont les dernières recommandations en termes de traitements, quelles sont les alternatives à disposition du personnel officinal, quelle est la législation en vigueur. Je ferai ensuite une comparaison avec les autres pays.

Enfin, je présenterai les résultats d'une enquête que j'ai menée auprès de pharmaciens, préparateurs et étudiants anglais, japonais et français sur les modalités de prise en charge de la cystite simple au sein de leur officine.

# Partie I : La cystite simple en France

## I. Rappels anatomiques (2,3)

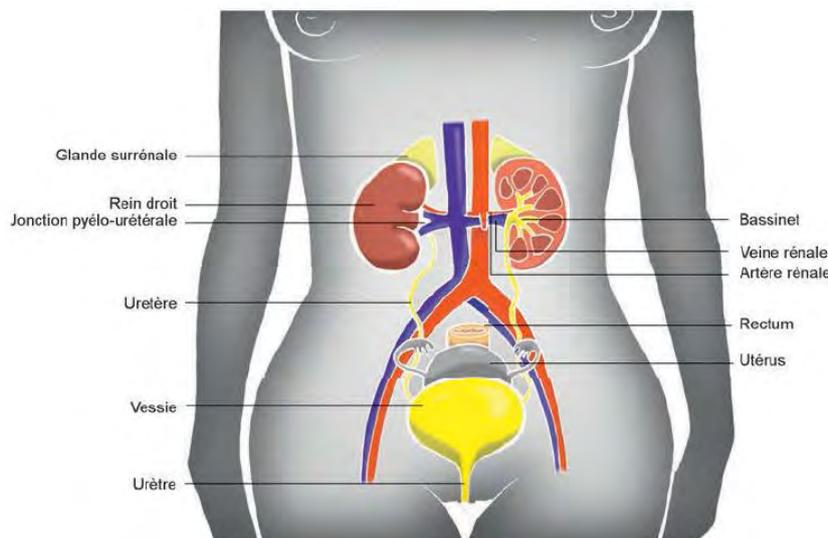


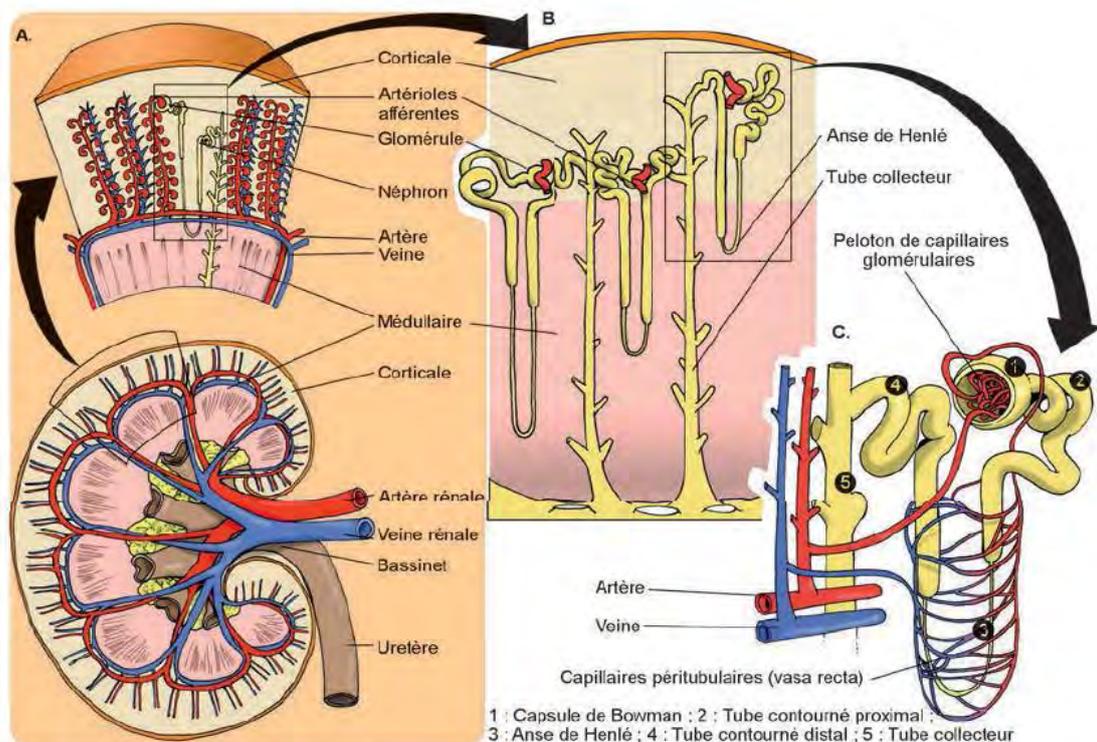
Figure 1 : Anatomie générale de l'appareil urinaire féminin (2)

L'appareil urinaire est, avec le foie, le principal organe assurant l'excrétion des xénobiotiques. Il est constitué des deux reins et de voies excrétrices que sont les uretères, la vessie et l'urètre. Il exerce différentes fonctions telles que la régulation du volume liquidien extracellulaire et indirectement le contrôle de la pression artérielle, le maintien de l'équilibre acido-basique et ionique, l'élimination des déchets ou encore la production d'hormones.

Les reins sont décrits en forme de haricot d'environ 12 cm x 6 cm x 3 cm. Ils sont localisés en position rétropéritonéale en regard des vertèbres T12 à L3. Ils sont divisés en trois parties : le cortex, qui correspond à la partie externe de l'organe, la médulla, qui correspond à la partie interne, et le bassinets, zone où s'accumule l'urine avant d'être éliminée par les voies excrétrices.

De par ses fonctions, le rein est un organe très richement vascularisé, drainant à lui seul un quart du débit cardiaque. Le sang arrive par l'artère rénale qui se divise ensuite de manière à répartir de façon homogène le flux sanguin dans le rein. Les ramifications vont jusqu'au niveau des artéριοles afférentes qui perfusent le néphron, puis se prolongent en artéριοles efférentes. Les vaisseaux veineux se forment ensuite et quittent le rein par la veine rénale, qui elle-même se déverse dans la veine cave inférieure.

La filtration du sang et son épuration est assurée par le néphron. Chaque néphron constitue l'unité fonctionnelle du rein. Ils se situent en majorité dans le cortex rénal. Le néphron est composé de deux parties : le corpuscule rénal, qui est la zone de filtration, et le tubule rénal qui permet les échanges d'ions et d'eau assurant donc les fonctions d'équilibration. Au niveau du corpuscule rénal, la filtration est permise par un ensemble de capillaires fenêtrés appelés le glomérule.



A : Coupe sagittale du rein. B : le néphron et son irrigation C : Les vaisseaux sanguins rénaux

Figure 2 : Anatomie du rein (2)

Une fois l'urine formée au niveau des néphrons, elle est collectée au niveau des bassinets puis s'écoule dans les uretères, conduits contractiles qui aboutissent dans la vessie. Celle-ci est un réservoir qui accumule l'urine avant son élimination. Elle s'écoule alors *via* l'urètre jusqu'au méat urinaire. La composition de l'urine n'est modifiée qu'au sein du néphron, elle ne subit ensuite aucune modification.

La vessie est composée de plusieurs parties. Tout d'abord on retrouve le dôme vésical, la partie supérieure, qui est capable de se distendre en fonction du volume urinaire. Le détrusor, muscle lisse localisé à ce niveau, se contracte pour permettre l'élimination des urines lors de la miction. Le point de départ de l'urètre se situe dans la partie inférieure de la vessie, au niveau du col vésical, où sont retenues les urines grâce à la contraction du sphincter urétral. Celle-ci est contrôlée par deux types de muscles : le sphincter interne, muscle lisse contrôlé par le système nerveux autonome, et le sphincter externe, muscle strié contrôlé par le système nerveux volontaire (Figure 3).

Des tenso-récepteurs sont localisés au niveau de la paroi vésicale. Ils permettent de détecter le volume d'urine présent dans la vessie *via* la distension de celle-ci. Plus le volume est important, plus on ressent le besoin d'uriner.

## II. Physiologie (2,3)

Il existe deux phases : la continence et la miction. Pendant la phase de continence, aussi appelée phase de remplissage, le système nerveux sympathique permet le relâchement du détrusor et la contraction du sphincter interne. La contraction du sphincter externe par le système nerveux volontaire permet un deuxième verrou.

Au fur et à mesure du remplissage de la vessie, les tenso-récepteurs vont envoyer des signaux au système nerveux central, qui vont être interprétés et permettre la prise de conscience du besoin d'uriner. Le premier besoin d'uriner est ressenti quand la vessie contient entre 100 et 300 mL d'urine. Si les conditions ne sont pas remplies pour permettre la miction (conditions sociales notamment), la vessie continue de se remplir, et le besoin devient de plus en plus important. On ressent une envie pressante à partir de 400 mL. La vessie devient douloureuse à partir de 600 mL. C'est à partir du moment où le premier besoin d'uriner fait son apparition que le système nerveux volontaire entre en jeu.

La miction est déclenchée volontairement, quand les conditions sont réunies, par le système nerveux central. Le sphincter urétral externe, soumis au contrôle volontaire, se relâche. Dans le même temps, le système parasympathique s'active et entraîne une contraction brutale du détrusor et le relâchement du col vésical. L'urine s'écoule et est chassée par l'urètre. En parallèle, la contraction du détrusor comprime les extrémités inférieures des uretères, empêchant la remontée de l'urine vers les reins.

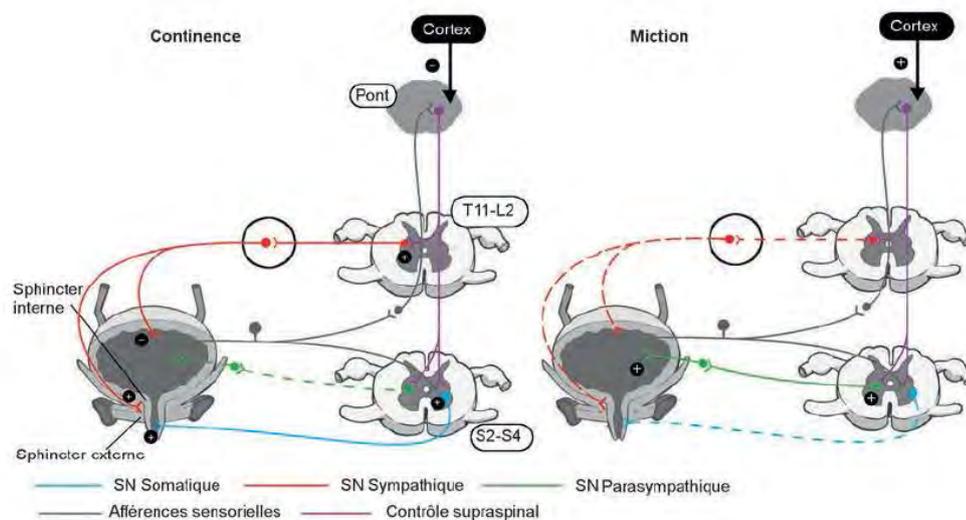


Figure 3 : Innervation des phases de continence et de miction (2)

Après la miction, la vessie retourne immédiatement à l'état de phase de remplissage.

### III. Epidémiologie des infections urinaires

Il convient de définir ce que sont les infections urinaires. Ce terme regroupe en effet toute infection de l'arbre urinaire. On parlera donc d'infection urinaire pour :

- La colonisation bactérienne, qui correspond à la présence de bactéries dans les urines sans symptômes.
- La cystite simple de la femme, qui associe la présence de bactéries et de symptômes.
- La cystite récidivante, qui est évoquée à partir de deux épisodes de cystites en 3 mois ou quatre épisodes au cours de la dernière année.
- La prostatite de l'homme, dans laquelle l'infection se sera étendue de la vessie à la prostate. Elle peut également s'étendre à d'autres organes masculins.
- La pyélonéphrite aiguë, ou infection du rein.

Les données d'épidémiologie sont obtenues essentiellement par un réseau de laboratoires de ville. Cependant, la prise en charge des infections urinaires n'implique pas forcément d'Examen CytoBactériologique des Urines (ECBU) et les infections urinaires ne constituent pas une pathologie à déclaration obligatoire. Il est donc très probable que le nombre d'infections urinaires, et à plus forte raison de cystite simple pour lesquelles l'ECBU n'est même pas recommandé par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), soit sous-estimé (4,5).

Les infections urinaires sont des pathologies très fréquentes. Il s'agit même de l'infection bactérienne la plus fréquente après les infections bronchopulmonaires (6). On estime le nombre de cas par an dans le monde à 150 millions, dont entre 2 millions (7) et 4.4 millions (5) en France.

La majorité des infections urinaires sont féminines (environ 90 %), et leur prise en charge est essentiellement ambulatoire (un peu plus de 50 %). On observe un pic d'incidence entre 18 et 39 ans. Elles sont souvent récurrentes à plus ou moins long terme, voire récidivantes. On estime à 40 % le nombre de femmes qui auront au moins un second épisode de cystite dans leur vie (5).

À titre d'exemple, une étude menée aux Etats-Unis sous la forme d'une enquête téléphonique a permis d'estimer le nombre d'infections urinaires sur une année. Cette enquête a été menée entre mars 1995 et mars 1996 auprès de 29 754 foyers. N'ont été retenus comme infections urinaires que les épisodes présumés ou affirmés (par diagnostic microbiologique) par un professionnel de santé, c'est-à-dire médecin ou infirmier, et pour lesquels une prescription d'antibiotique a été établie. A partir des données recueillies, les auteurs ont estimé l'incidence annuelle des infections urinaires sur 2 000 femmes américaines. Ainsi, 10,8 % des femmes âgées de 18 ans ou plus ont eu au moins une infection urinaire présumée durant les 12 derniers mois. L'incidence était plus élevée pour les femmes âgées de 18 à 24 ans, et moins élevées pour les femmes âgées de 55 à 59 ans.

L'incidence pour chaque tranche d'âge a ensuite été multipliée par le nombre de femmes américaines recensées en 1995. Ainsi, il a été estimé qu'en 1995, 11,3 millions de femmes âgées de 18 ans ou plus ont une probabilité cumulée d'au moins 2 épisodes d'infection urinaire, dont au moins un qui sera confirmé et traité par un médecin.

Une autre estimation effectuée sur l'année 1997 a montré que 7 millions de visites en médecine de ville et 1 million de visites en services d'urgence étaient liées à une infection urinaire (5).

Cette enquête téléphonique ne recense que les cas d'infection urinaire traités par un antibiotique. Les cas d'infection urinaire traités par automédication ne sont pas recensés, d'où cette hypothèse de la sous-estimation des cas.

## IV. Physiopathologie

### 1. Mécanismes d'infection

L'appareil urinaire est physiologiquement stérile, en dehors de la partie distale de l'urètre qui est colonisée. Il est protégé par divers mécanismes de défense contre les pathogènes, qui offrent un environnement hostile à la prolifération bactérienne (5,6,8).

L'infection démarre souvent par voie canalaire (dite aussi voie ascendante (6)) plutôt que par voie hématogène ou lymphatique. En raison de la proximité anatomique, les bactéries fécales colonisent dans un premier temps la muqueuse vaginale, puis la vessie en passant par l'urètre. Les femmes présentant des cystites récidivantes ont souvent une muqueuse vaginale colonisée par des germes uropathogènes, ce qui n'est pas le cas des femmes n'ayant jamais eu de cystite.

La cystite est le résultat de l'interaction entre les germes et les mécanismes de défense de l'hôte. Ces derniers sont variés : mécanique, biologique, génétique.

Il existe plusieurs mécanismes de défense de l'hôte. Le premier est le pH acide de l'urine qui inhibe la croissance bactérienne. L'étude de Carlsson *et al.* montre en effet que la croissance bactérienne est ralentie lorsque les bactéries sont incubées dans des urines plus acide. Cette inhibition de la croissance est d'autant plus importante en présence de nitrites et ou de vitamine C (9).

La miction permet également de « chasser » mécaniquement les éventuels pathogènes qui coloniseraient la vessie (5,8). On retrouve également des mécanismes d'anti-adhérence des germes sur la muqueuse, ainsi que la sécrétion d'anticorps (5). D'un point de vue génétique, une susceptibilité plus importante aux infections urinaires serait corrélée aux antigènes du groupe sanguin. En effet, les antigènes de groupes sanguins sont exprimés à la surface des cellules urothéliales et pourraient affecter l'adhérence bactérienne. Ainsi, les groupes sanguins ABO ne sécrétant pas de facteurs Lewis présenteraient une susceptibilité plus importante aux infections urinaires (5).

L'uropathogénicité des bactéries, c'est-à-dire la capacité à induire une infection urinaire, est déterminée par l'adhésion des bactéries à l'épithélium urinaire. Ainsi, toutes les bactéries ne peuvent pas entraîner une infection. Les facteurs de virulence sont des protéines synthétisées à la surface bactérienne appelées pili de type R. Ces adhésines reconnaissent des récepteurs cellulaires de l'urothélium, d'abord au niveau péri urétral, puis de façon ascendante le long de l'arbre urinaire (5).

La colonisation, l'adhérence à l'urothélium et la destruction cellulaire qui résulte de l'infection s'accompagnent d'une réaction inflammatoire. Celle-ci se caractérise par une réponse immunitaire non spécifique avec sécrétion de cytokines et autres médiateurs aux fonctions immunes et/ou d'inflammation(5,8), ainsi que la sécrétion d'anticorps de type IgA (10).

## 2. Symptomatologie

La fièvre est absente dans le cas de la cystite aiguë simple. La symptomatologie est variable selon les cas, mais on retrouve en général :

- Des brûlures mictionnelles,
- Des mictions impérieuses,
- Une dysurie (difficulté à uriner),
- Une pollakiurie (mictions fréquentes et en petite quantité),
- Une hématurie macroscopique,
- Une pesanteur lombaire et/ou pelvienne post-mictionnelle,

- Des urines troubles dû à la présence de bactéries et de leucocytes.

Ces symptômes sont plutôt ressentis par les jeunes et ont tendance à diminuer avec l'âge. L'infection urinaire peut alors devenir ou être asymptomatique chez la personne âgée (5,6,8).

Il est à noter que l'hématurie macroscopique, présente dans 15 à 20% des cas, n'est pas un facteur de gravité (5).

### 3. Facteurs de risques

Les différents facteurs de risques identifiés actuellement sont :

- Le sexe féminin car l'urètre est plus court et se trouve à proximité du vagin et du périnée qui sont colonisés par la flore digestive,
- L'âge avancé car l'incontinence, les dysfonctionnements mictionnels et le sondage sont plus fréquents dans cette tranche de la population,
- Les antécédents d'infection urinaire,
- La grossesse,
- Des facteurs anatomiques tels que des anomalies génito-urinaires fonctionnelles (résidu post-mictionnel, incontinence...) et anatomiques (prolapsus...) chez la femme ménopausée, des malformations congénitales,
- Des facteurs comportementaux comme des rapports sexuels fréquents, certains moyens contraceptifs (diaphragmes, spermicides), des mictions différées après un rapport sexuel,
- Une prise récente d'antibiotiques, quel que soit l'infection (5,7).

Des facteurs de risques de complications sont également identifiés, tels que :

- Des anomalies organiques ou fonctionnelles du tractus urinaire,
- Le sexe masculin,
- La grossesse,
- Le fait d'être âgé (+75 ans ou +65 ans avec au moins 3 critères de fragilité<sup>1</sup>),
- L'immunodépression,
- L'insuffisance rénale sévère (Clairance rénale < 30 ml/min) (6).

Les infections urinaires sont plus fréquentes chez le patient diabétique mais ne sont pas forcément plus graves. Le diabète n'est pas un considéré comme un facteur de risque de complication (4).

### 4. Germes responsables

Les principales bactéries responsables des cystites simples sont des bacilles Gram négatif, dont la plus fréquemment retrouvée est *Escherichia coli* (entre 70 et 95 % des cas selon les sources). D'autres entérobactéries, c'est-à-dire des bacilles Gram – aéro-anaérobie facultatifs, telles que *Proteus spp.* et *Klebsiella spp.* sont également impliquées (entre 10 et 25 % des cas). Chez la femme jeune, *Staphylococcus saprophyticus* est aussi fréquemment retrouvé. On

---

<sup>1</sup> Critères de fragilité : perte de poids involontaire, vitesse de marche lente, faiblesse musculaire, fatigue subjective, activité physique réduite/grande sédentarité.

constate également, de manière beaucoup moins fréquente, la présence d'autres espèces de staphylocoques, streptocoques et de *Pseudomonas aeruginosa* (5–8).

Plusieurs études épidémiologiques ont été menées afin d'étudier l'évolution des espèces responsables. Si *E. coli* reste la plus fréquente, des variations sont observées. Celles-ci peuvent s'expliquer par le choix de l'antibiotique utilisé ou l'évolution des résistances. Lors d'une diminution de la fréquence des infections à *E. coli*, il a été observé une augmentation de la fréquence des infections par des bactéries Gram positif (staphylocoques, streptocoques, entérocoques) (8).

## 5. Diagnostic

Nous nous concentrerons uniquement sur le diagnostic de la cystite aiguë simple, ou non compliquée. La cystite aiguë simple survient chez la femme âgée de 15 à 65 ans. Il conviendra d'éliminer par interrogatoire les diagnostics différentiels comme l'urétrite à *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis* ou une vaginite, pathologies dont les symptômes sont plus progressifs, durables et associés à des leucorrhées. Un prurit, une dyspareunie, des brûlures sans impériosité ou sans pollakiurie doivent également faire penser à ces diagnostics. L'interrogatoire permettra également de rechercher un antécédent ou un contexte qui évoquerait une anomalie du tractus urinaire.

Enfin, la cystite aiguë sera considérée comme simple si elle est non récidivante (plus de 3 mois entre deux épisodes de cystites) et en dehors d'un terrain particulier (grossesse, immunodépression...)(5,8).

Le diagnostic pourra être orienté par une bandelette urinaire, afin de rechercher une leucocyturie (présence de globules blancs dans les urines) et la présence de nitrites. Il est nécessaire de respecter la méthodologie pour obtenir un résultat fiable (des extraits de la notice d'utilisation du test My test : Infection urinaire distribué par le laboratoire Mylan sont disponibles en Annexe 1). Le test sera réalisé sur des urines fraîchement recueillies, retenues un certain moment dans la vessie afin d'éviter les faux-négatifs aux nitrites. On utilisera de préférence les premières urines du matin. Certaines bactéries ne possèdent pas la nitrate réductase, le test aux nitrites sera donc négatif sans pour autant qu'il n'y ait pas de cystite. Ces bactéries sont les coques Gram positif comme les staphylocoques, les streptocoques ou les entérocoques, et les bacilles Gram négatif aérobie comme *Pseudomonas*. La bandelette urinaire ne devra pas être périmée, et il faudra respecter le temps de lecture spécifié sur la notice. (5,6)

Chez la femme symptomatique, ce test a une bonne Valeur Prédictive Négative (VPN), ce qui signifie que si le test est négatif, la probabilité qu'il soit effectivement négatif est élevée. Il conviendra alors de rechercher un autre diagnostic (5).

L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) sera réservé aux cystites récidivantes ou compliquées, il permettra de guider dans le choix de l'antibiotique.<sup>2</sup>

## V. Prise en charge médicamenteuse

### 1. Généralités

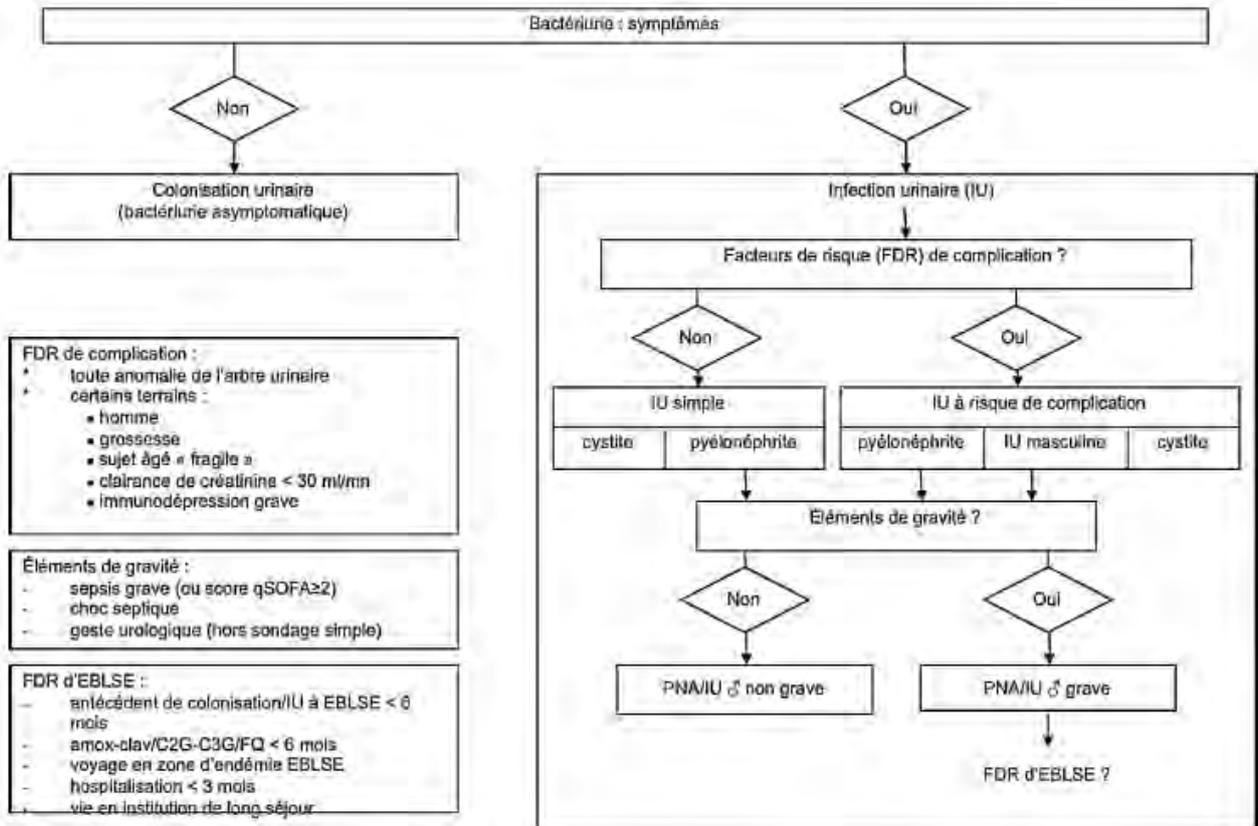


Figure 4 : Arbre décisionnel de la stratégie de prise en charge globale d'une infection urinaire. PNA : Pyélonéphrite aiguë. EBLSE : Escherichia coli à Bêta-lactamase à Spectre Elargi (4).

Les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) pour les infections urinaires de l'adulte sont applicables à partir de 16 ans. Le choix de la prise en charge se fait selon les facteurs de risques de complication précédemment évoqués.

Suite à l'initiation du traitement, les symptômes doivent disparaître dans les 2-3 jours (5).

<sup>2</sup> Pour la réalisation d'un ECBU, le patient effectuera une toilette antiseptique préalablement au recueil des urines et récoltera les urines de second jet afin d'éliminer les bactéries de la colonisation urétrale. L'analyse de l'échantillon devra être effectuée le plus rapidement possible, bien qu'il soit possible de conserver les urines pendant 12h à 4°C. Le biologiste réalisera un examen direct (visualisation du type de bactéries au microscope), mettra en culture afin d'isoler les différentes souches et effectuera si besoin un antibiogramme. Le test est positif si la leucocyturie est supérieure ou égale à 10<sup>4</sup> CFU/ml et la bactériurie supérieure ou égale à 10<sup>3</sup> CFU/ml.

Une leucocyturie sans bactériurie pourra signifier une infection décapitée par la prise d'un antibiotique avant le prélèvement, une urétrite, une vaginite, une cystite interstitielle, la présence d'un corps étranger ou un prélèvement réalisé en période péri-menstruelle

La stratégie thérapeutique sera choisie selon l'histoire naturelle et le risque évolutif de l'infection.

Il est à prendre en compte que l'évolution de la cystite est dans la plupart des cas spontanément favorable après une cure de diurèse (4).

## 2. Recommandations

De très nombreux antibiotiques sont utilisables dans l'infection urinaire basse. Historiquement, les sulfamides, les pénicillines, les céphalosporines, les aminosides, le cotrimoxazole, les furanes et la fosfomycine ont été largement utilisés.

La multitude des médicaments fait ressortir différentes problématiques :

- Développement de résistances aux antibiotiques,
- Toxicité (aminosides),
- Durée de traitement prolongée qui peut s'accompagner d'une mauvaise tolérance voire d'une mauvaise observance, ce qui participe à l'augmentation des résistances, ou à l'inverse des traitements trop courts ne permettant pas l'éradication bactérienne totale et engendrant la sélection de souches résistantes plus à même de proliférer et de disséminer dans l'environnement,
- Impact sur les flores digestives et vaginales.

Le choix de l'antibiothérapie doit donc être réfléchi (8).

Pour traiter l'infection par un antibiotique, il est nécessaire que celui-ci puisse accéder aux bactéries, donc à l'arbre urinaire. Celui-ci est l'un des principaux organes excréteurs des xénobiotiques, dont les médicaments et leurs métabolites. Les antibiotiques utilisés doivent donc être éliminés par voie urinaire en quantité suffisante et sous forme active pour être efficace. Ce dernier point constitue un prérequis dans le choix de l'antibiotique. Trois paramètres sont également à prendre en compte, à savoir l'efficacité du traitement, la tolérance et l'impact sur le microbiote du patient :

- Pour une efficacité optimale, la souche doit être sensible à la molécule et diffuser dans le site d'infection comme évoqué précédemment.
- La cystite simple est de pronostic bénin. Il n'est pas recommandé d'utiliser en première intention un antibiotique ayant des effets indésirables graves, même s'ils sont rares.
- Tous les antibiotiques n'ont pas le même impact sur le microbiote intestinal des patients. La fosfomycine, la nitrofurantoïne et le pivmecillinam sont les molécules ayant le plus faible impact sur la flore intestinale. Au contraire, les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, les fluoroquinolones, l'association amoxicilline-acide clavulanique et le cotrimoxazole auront un impact important.

Dans le cas de la cystite simple, il est recommandé de réaliser une antibiothérapie probabiliste, c'est-à-dire que l'antibiotique choisi permettra de traiter une proportion élevée de bactéries responsables. Ainsi, en première intention, la fosfomycine trométamol sera utilisée selon le schéma de la dose unique. Ce traitement comporte de nombreux avantages :

peu de résistances acquises (voir partie I-V-5 Suivi des résistances), une bonne tolérance, une seule prise favorisant l'observance et un effet sur le microbiote négligeable (Grade I-A<sup>3</sup>).

En deuxième intention, on utilisera le pivmecillinam, qui présente les mêmes avantages que la fosfomycine sauf pour la durée de traitement qui est de 5 jours (Grade I-A).

Il n'existe pas de troisième intention probabiliste. Les fluoroquinolones présentent une pression de sélection élevée, il est donc préférable de les réserver à des infections plus sévères. De plus, il existe des effets indésirables rares mais graves avec ces molécules. De même, la nitrofurantoïne présente un risque de d'effets indésirables rares mais graves (selon l'avis de l'ANSM). Enfin, le cotrimoxazole sera écarté en raison de son taux de résistance proche de 20 % (Accord professionnel).

Dans le cas où les deux premières intentions ne seraient pas indiquées, il est conseillé de réaliser un ECBU afin d'établir une stratégie documentée selon le même modèle que pour les cystites à risque de complication.

Une réévaluation de l'antibiothérapie n'est pas nécessaire si celle-ci est bien suivie dans le cas d'une cystite simple. Deux à trois jours sont parfois nécessaires pour que les symptômes s'atténuent. Il faudra donc recommander à la patiente de reconsulter si ces derniers persistent. Le traitement sera considéré comme un échec s'il n'y a pas d'amélioration des symptômes sous trois jours. La prise en charge sera alors similaire à celle des cystites à risque de complication.

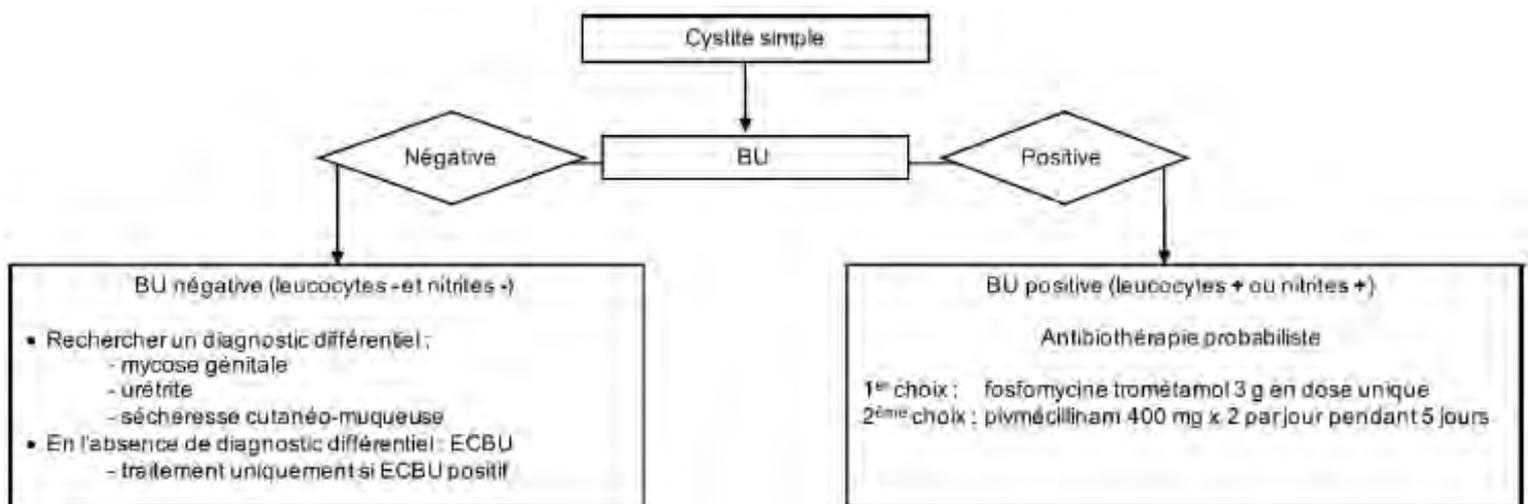


Figure 5 : Choix de l'antibiothérapie pour la cystite simple (4)

<sup>3</sup> Le grade A, B ou C est attribué à chaque recommandation selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles cette recommandation repose. Ainsi, un grade A correspond à une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve (essai comparatif randomisé de grande puissance, méta-analyse), un grade B à une présomption scientifique fourni par des études de niveau intermédiaire de preuve (essais comparatif randomisé de faible puissance), et un grade C est fondé sur des études de moindre niveau de preuve (essais non randomisés, études de cohorte, séries de cas)

Il est également possible que les données de la littérature soient insuffisantes, les recommandations reposent alors sur un accord professionnel qui prend en compte l'état des pratiques et les opinions des experts.

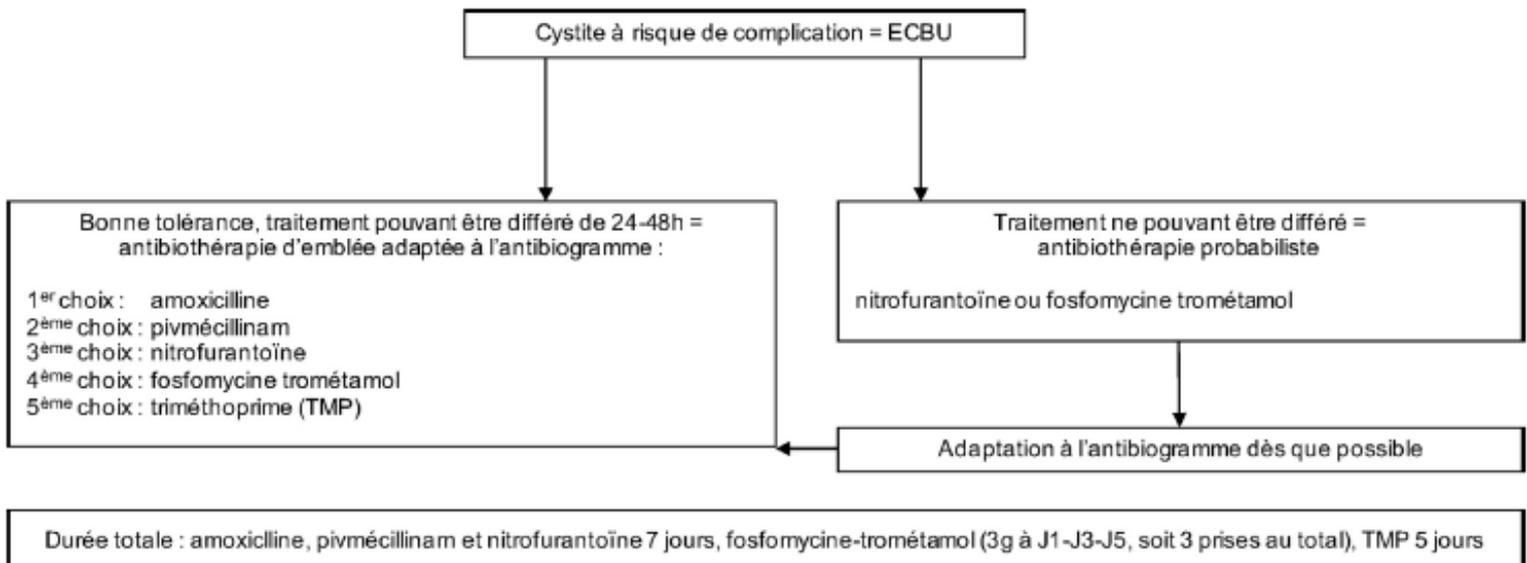


Figure 6 : Choix de l'antibiothérapie pour la cystite à risque de complication (4)

### 3. Rappels de bactériologie

Les bactéries possèdent une paroi, constituée de peptidoglycane. En fonction de la taille de cette paroi et de l'agencement avec la membrane plasmique, on distingue deux types de bactéries : les Gram +, qui ont une épaisse paroi accolée à la membrane cytoplasmique, et les Gram -, chez lesquelles la paroi de peptidoglycane, plus fine, est enchâssée entre deux bicouches lipidiques (la membrane externe et la membrane cytoplasmique).

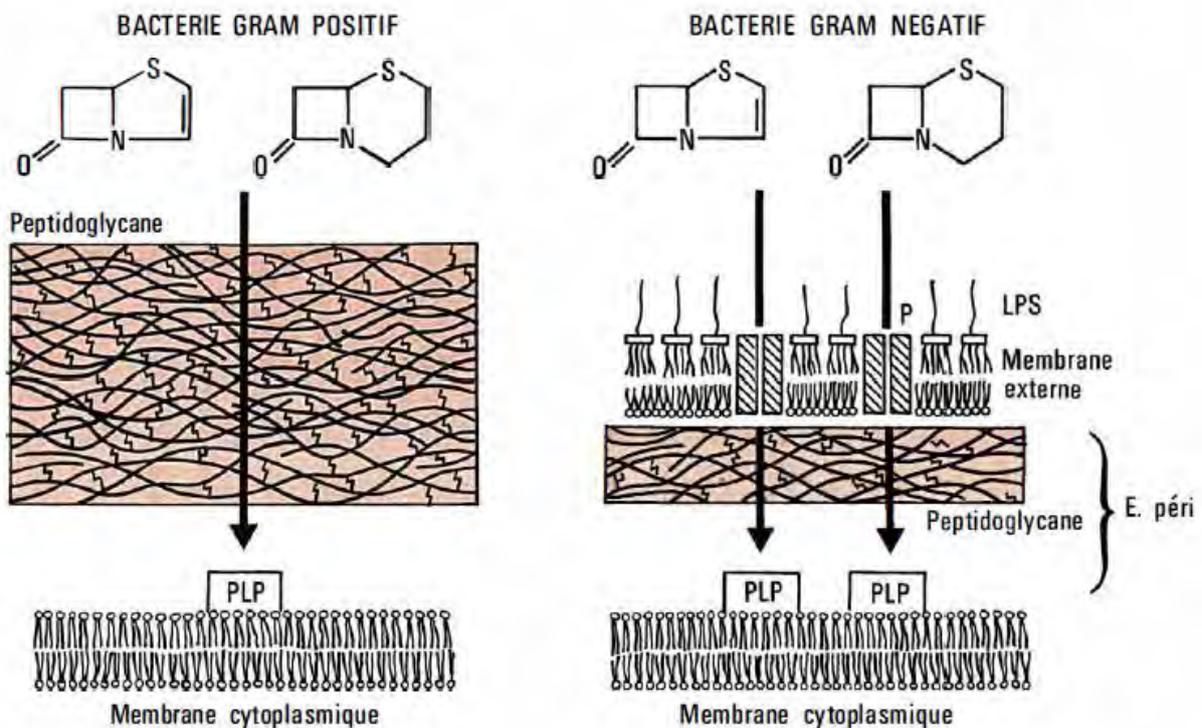


Figure 7 : Schéma de la paroi bactérienne (11)

Le peptidoglycane est composé de chaînes de disaccharides, le N-acétyl glucosamine (NAG) et l'acide N-acétyl-muramique (NAM). Des pentapeptides (L-Ala-D-Gly-L-Lys-D-Ala-D-Ala) sont associés à ces chaînes disaccharidiques par une liaison sur le NAM. Cet ensemble constitue l'unité de base du peptidoglycane. Les chaînes sont ensuite reliées entre elles par des ponts interpeptidiques.

Les précurseurs du peptidoglycane sont formés dans le cytoplasme. Les étapes de cette synthèse peuvent être la cible d'antibiotiques. Le précurseur franchit ensuite la membrane cytoplasmique et est associé au peptidoglycane préexistant grâce à des enzymes de type transpeptidases et carboxypeptidases. Ces enzymes étant sensibles aux pénicillines, on parle également de Protéines Liant les Pénicillines (PLP). Ces enzymes sont localisées sur la membrane cytoplasmique.

Le peptidoglycane n'étant pas un obstacle à la diffusion des bêta-lactamines, celles-ci pourront facilement accéder à leur site d'action chez les Gram positif. Chez les Gram négatif en revanche, la membrane externe, hydrophobe, ne permettra que la diffusion de molécules hydrophobes, ce qui n'est pas le cas des pénicillines. L'accessibilité à la membrane cytoplasmique requière donc des porines, canaux ouverts localisés sur la membrane externe (11,12).

Le tableau ci-dessous permettra de mieux visualiser dans quelles catégories se situent les différentes bactéries citées par la suite :

	Cocci	Bacilles
Gram +	<i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Enterococcus</i>	<i>Listeria</i> <i>Clostridium</i>
Gram -	<i>Neisseria</i>	<i>Pseudomonas</i> Entérobactéries comme <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i>

Tableau 1 : Classification des bactéries

#### 4. Pharmacologie des différentes molécules

##### a) Fosfomycine trométamol

Il existe deux formes de fosfomycine : la fosfomycine sodique, injectable et réservée à l'usage hospitalier, et la forme fosfomycine-trométamol, sel stable délivré en sachet monodose et permettant l'utilisation par voie orale (11).

La fosfomycine est une petite molécule, analogue du phosphoénolpyruvate. Cette analogie de structure lui permet d'inhiber une enzyme, l'énoltransférase pyruvate, qui est indispensable à la synthèse de l'acide N-acétylmuramique. C'est donc un antibiotique qui va agir en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne. La paroi bactérienne étant nécessaire à la survie des bactéries, la fosfomycine a donc une action bactéricide.

La pénétration dans les bactéries fait appel à des systèmes de transports (11).

Le spectre d'action est très large et inclus des bactéries Gram + comme les staphylocoques, les entérocoques, *Streptococcus pneumoniae*, et des bactéries Gram - comme les

entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* de manière non exhaustive. *Staphylococcus saprophyticus*, parfois responsable d'infection urinaire, et les Streptocoques sont cependant naturellement résistants (11).

En termes de pharmacocinétique, l'absorption est moyenne (40 à 50 %) mais rapide. Le pic de concentration est atteint en 2 à 3h. L'élimination est exclusivement urinaire sous forme active (8,11). La demi-vie chez les patients ayant une fonction rénale normale est d'environ 5 à 7h. Les concentrations urinaires restent suffisamment élevées pour conserver une activité bactéricide pendant 24 à 48h (11).

Il existe peu d'interactions avec les autres médicaments. Toutefois, une modification de l'INR (International Normalized Ratio) chez patients sous AVK (Anti-Vitamine K) est possible. En effet, l'action antibactérienne de la fosfomycine ne se limite pas aux bactéries urinaires. Les bactéries de la flore intestinale, principale source de vitamine K pour l'organisme, seront également éliminées par la fosfomycine. La diminution d'absorption de vitamine K expliquera alors la modification de l'INR. L'absorption est diminuée en cas de prise concomitante avec l'alimentation, la fosfomycine doit donc être prise à jeun, soit 2h avant ou après un repas (11).

Ses effets indésirables sont bénins. Le plus fréquemment, la patiente observera des troubles gastro-intestinaux, des vaginites, des maux de tête, ou encore des vertiges (11). Les vertiges seront sans conséquence si la prise se fait le soir au coucher, 2h après le repas.

La seule contre-indication à ce traitement est l'hypersensibilité.

La posologie est de 1 sachet de 3g en prise unique. Une prise hebdomadaire est possible dans le cadre de la prévention de la cystite récidivante. Le traitement durera alors au minimum 6 mois.

L'administration de la fosfomycine est possible chez la femme enceinte et allaitante en raison d'une faible diffusion dans le lait maternel (11).

#### *b) Pivmecillinam et autres Bêta-lactamines (11)*

Les bêta-lactamines sont une grande famille d'antibiotiques. Très utilisées dans le monde de par leur spectre bactérien relativement large en fonction des molécules, elles partagent une analogie structurale, le cycle bêta-lactame. En fonction de l'hétérocycle associé au cycle bêta-lactame, on distingue différents groupes : les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames. On rencontre également des inhibiteurs de bêta-lactamases, qui ne sont pas à proprement parler des antibiotiques, mais qui peuvent y être associés pour éviter leur dégradation *via* des mécanismes de résistance bactérienne.

Le cycle bêta-lactame, sur lequel repose l'activité antibactérienne, est très instable. De ce fait, les bêta-lactamines s'administrent majoritairement par voie injectable. D'autre part, certaines ne sont pas actives sur les entérobactéries (*E. coli* et autres, qui sont les bactéries les plus fréquemment rencontrées dans la cystite simple). Enfin, certaines n'ont pas l'indication dans le traitement de la cystite. Nous ne parlerons donc dans cette partie que des pénicillines A (Amoxicilline, association Amoxicilline/Acide Clavulanique et Pivmecillinam), du Céfuroxime (C2G) et du Céfixime (C3G). Ce sont donc des substrats suicides des PLP grâce à leur analogie structurale avec le dipeptide terminal de l'unité de base (D-Ala-D-Ala).

Les bêta-lactamines inhibent la synthèse du peptidoglycane en se liant aux PLP. Elles prennent la place du dipeptide dans le site actif de la PLP, puis le cycle bêta-lactame s'ouvre pour former une liaison covalente, donc irréversible, avec l'enzyme. La PLP est donc inactive, la synthèse du peptidoglycane interrompue, ainsi que la croissance bactérienne.

Il est intéressant de noter que le Pivmecillinam n'est actif que sur les entérobactéries et qu'aucune des molécules citées plus haut n'est active sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Concernant la pharmacocinétique, quelques différences existent selon les molécules :

- Le Pivmecillinam a une bonne absorption. Son élimination est principalement urinaire, le métabolisme hépatique est peu impliqué. La demi-vie est d'environ 1h, ce qui justifie un schéma de deux prises par jour.
- L'Amoxicilline peut être associée ou non l'acide clavulanique. Dans les deux cas, l'absorption est bonne. Le métabolisme hépatique est faible et l'élimination se fait principalement par voie rénale.
- Pour le Céfuroxime et le Céfixime, l'absorption est moyenne, et l'élimination principalement rénale, bien qu'un peu plus faible pour le Céfixime. Il n'y a pas de métabolisme hépatique.

Les interactions médicamenteuses sont peu nombreuses. Comme pour la fosfomycine, il existe une interaction avec les AVK entraînant un risque de déséquilibre de l'INR. Les pénicillines peuvent aussi majorer la toxicité hématologique du méthotrexate en inhibant sa sécrétion tubulaire au niveau rénale. Une association entre pénicillines et Allopurinol peut majorer le risque de survenue d'événement allergique cutané.

Les principaux effets indésirables rencontrés sont des troubles gastro-intestinaux, des céphalées et le risque de réaction allergique.

La principale contre-indication est l'hypersensibilité à la molécule ou à la classe.

La posologie varie également en fonction de la molécule :

- Pour le pivmecillinam, la prise sera de 400 mg (soit 2 comprimés) deux fois par jour pendant 5 à 7 jours. En général, 5 jours de traitement sont suffisants.
- Pour l'amoxicilline, la prise varie de 500 mg à 1 g, deux à trois fois par jour, pendant 5 à 7 jours.
- Pour le céfuroxime, la posologie est de 250 mg deux fois par jour, en général pendant 7 jours.
- Pour le céfixime, elle est de 200 mg deux fois par jour. La durée est à la discrétion du prescripteur.

Toutes ces molécules sont utilisables pendant la grossesse et l'allaitement (11).

### *c) Fluoroquinolones (11)*

La famille des quinolones est divisée en plusieurs générations. Les quinolones de première génération ne sont représentées que par deux molécules peu utilisées en France. Les quinolones de deuxième génération sont également appelées fluoroquinolones en raison de l'ajout d'un atome de fluor dans leur structure. On observe une tendance à la restriction de

leur utilisation et de leurs indications du fait de l'émergence de résistance bactérienne et de leur profil d'effets indésirables.

Ce sont des antibiotiques bactéricides qui agissent en inhibant des enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN. En effet, ces enzymes, les topo-isomérases, interviennent afin d'éviter le surenroulement de l'ADN et de décondenser la chromatine. L'ajout de l'atome de fluor rend les fluoroquinolones plus lipophiles que la première génération et leur permet donc une meilleure diffusion. Cet atome améliore également leur activité en permettant un élargissement du spectre d'action. Parmi les molécules citées plus haut, seule la ciprofloxacine est active sur *Pseudomonas aeruginosa*.

La biodisponibilité des fluoroquinolones est élevée par voie orale. L'élimination rénale, majoritaire dans le cas de l'ofloxacine et de la lévofloxacine, permet des concentrations en antibiotique importantes au niveau urinaire. Les demi-vies sont variables, l'administration sera donc quotidienne ou bi-quotidienne en fonction des molécules.

Le métabolisme des fluoroquinolones est peu modifié par les phénomènes d'inductions et d'inhibitions enzymatiques. En revanche, ces antibiotiques peuvent se complexer avec des cations tels que  $Mg^{2+}$ ,  $Al^{3+}$ ,  $Fe^{3+}$  ou  $Ca^{2+}$ . Une complexation est également possible avec des résines telles que le sucralfate. Cela entraîne alors une diminution importante des concentrations qui peut être à l'origine d'un échec thérapeutique. L'administration des fluoroquinolones devra donc se faire à au moins 2h d'intervalle avec les médicaments contenant ces principes actifs.

Les fluoroquinolones étant des antibiotiques, elles auront donc un impact sur la flore intestinale. De même que les précédentes molécules, l'absorption de la vitamine K peut s'en trouver modifiée, ce qui entraînera un risque de déséquilibre de l'INR et d'hémorragie en cas de co-administration avec des AVK. Ce risque est d'autant plus élevé que les fluoroquinolones ont un spectre d'action large et un impact sur la flore digestive plus important. Il conviendra de surveiller plus régulièrement l'INR, notamment en cas d'administration prolongée des fluoroquinolones.

Une dernière interaction notable est que la co-administration des fluoroquinolones avec les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) augmente la concentration en fluoroquinolones et le risque de crise convulsive.

Cette classe de médicament entraîne différents effets indésirables. Nous pouvons observer des effets généraux associés à tous médicaments (troubles digestifs, hypersensibilité, etc...). Au niveau du SNC, les fluoroquinolones pourront induire des céphalées et une confusion, et plus rarement des hallucinations et autres manifestations psychiatriques. Ces effets semblent concentration-dépendant.

Au niveau musculosquelettique, les fluoroquinolones induisent des tendinopathies, pouvant aller jusqu'à la rupture du tendon d'Achille. L'incidence de cet effet indésirable est plus fréquente chez les personnes âgées ainsi qu'en association avec des corticoïdes.

Le système cardiovasculaire peut également être le siège d'effets indésirables tels que des troubles du rythme, notamment un allongement du QT, entraînant un risque de torsade de pointe et d'arrêt cardiaque. La ciprofloxacine semble toutefois être la molécule la moins à risque de la classe.

Enfin, des effets indésirables cutanés de type photosensibilisation pourront être observés.

Concernant les contre-indications, on retrouvera bien sûr l'hypersensibilité à une molécule de la classe. Du fait du risque de tendinopathies, les enfants et adolescents en croissance ou les patients ayant un antécédent avec une fluoroquinolone constituent aussi une contre-indication à leur utilisation. Le risque d'allongement du QT entraînera une contre-indication relative en cas de pathologie cardiaque sous-jacente, d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie, d'association avec d'autres médicaments pouvant allonger le QT ou en cas d'allongement du QT congénital.

Toutes les fluoroquinolones sont contre-indiquées chez la femme enceinte ou allaitante sauf la ciprofloxacine pour laquelle les données de la littérature sont rassurantes. Son utilisation restera cependant restreinte en tant que molécule de dernier recours.

L'administration se fera en deux prises quotidiennes pour la ciprofloxacine et l'ofloxacine, en une à deux prises selon la sévérité de l'infection pour la lévofloxacine, et en une prise pour la moxifloxacine. Il faudra adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale, excepté pour la moxifloxacine qui a une élimination mixte : l'élimination biliaire prend le relais en cas de défaillance rénale.

#### d) Nitrofurantoïne (13,14)

La nitrofurantoïne est un antibiotique de la famille des nitrofuranes. Son mécanisme d'action est mal connu, mais il consisterait en une inhibition de différents systèmes enzymatiques bactériens. Son effet est bactéricide. Elle est indiquée uniquement dans le traitement des cystites chez la femme adulte, l'adolescente et la petite fille à partir de 6 ans. *Proteus spp.* et *Pseudomonas aeruginosa* sont naturellement résistants à cette molécule.

L'absorption de la nitrofurantoïne est rapide et favorisée par la nourriture. Le foie métabolise environ 50% de la dose absorbée, qui sera ensuite éliminée par voie biliaire. Environ 40% de la dose sera éliminée par voie urinaire sous forme inchangée. La demi-vie est très courte, de l'ordre d'une trentaine de minute, ce qui justifie trois prises par jour.

La nitrofurantoïne sera contre-indiquée en cas d'hypersensibilité, d'insuffisance rénale et de déficit en G6PD<sup>4</sup>. Le dernier trimestre de la grossesse, la période de travail et d'accouchement constitueront également des contre-indications. L'allaitement est possible si le nourrisson est âgé de plus de 1 mois afin d'éviter le risque d'hémolyse lié à un déficit en G6PD. Il n'existe pas de données sur la diffusion prostatique de la nitrofurantoïne, elle ne sera donc pas utilisée chez l'homme. Enfin, le traitement prophylactique ainsi que le traitement curatif prolongé sont contre-indiqués.

Les effets indésirables fréquemment retrouvés sont les troubles gastro-intestinaux et les vertiges. Des neuropathies périphériques peuvent apparaître en cas de surdosage, ce qui est

---

<sup>4</sup> La G6PD (glucose-6-phosphate Déshydrogénase) est une enzyme impliquée dans la lutte contre le stress oxydatif au niveau des globules rouges. Cette agression oxydative peut avoir différentes causes : fièvre, infection, certains médicaments... C'est notamment le cas avec les nitrofuranes ou les sulfamides, qui produisent des peroxydes et entraînent ainsi une oxydation de l'hémoglobine et de la membrane des globules rouges. En cas de déficit en G6PD, les peroxydes ne seront pas neutralisés ce qui entraînera une hémolyse et une anémie. C'est un déficit lié au chromosome X, donc plus répandu chez les hommes, et notamment dans les populations d'origine africaine (15).



être adaptée en cas d'insuffisance rénale du fait de l'élimination majoritairement rénale du cotrimoxazole et de ses métabolites.

Le cotrimoxazole sera contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à un sulfamide antibiotique ou hypoglycémiant, en cas de déficit en G6PD<sup>5</sup>, d'atteinte sévère du foie. L'insuffisance rénale sévère constitue également une contre-indication (16). Son utilisation sera à éviter pendant la grossesse et l'allaitement. En effet, avant 10 semaines d'aménorrhées, le cotrimoxazole a un effet tératogène. Au-delà, l'utilisation est possible en dernier recours. L'allaitement sera possible si le risque de déficit en G6PD est faible.

L'association avec le méthotrexate sera également contre-indiquée car les deux médicaments entreront en compétition pour l'élimination au niveau rénal, ce qui augmenterait le risque de toxicité du méthotrexate. De plus, le triméthoprim et le méthotrexate inhibent tous les deux la DHFR, le risque d'effets hématotoxiques est donc également augmenté.

Le sulfaméthoxazole est un inhibiteur faible du CYP2C9. De ce fait, l'association avec la phénytoïne, médicament à marge thérapeutique étroite et métabolisé par ce cytochrome, est déconseillée (16). Le triméthoprim est hyperkaliémiant, une association avec d'autres médicaments hyperkaliémiants comme les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les IEC (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion), les ARAII (Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II), les AINS, ou encore les héparines pourrait favoriser une hyperkaliémie, donc des troubles du rythme cardiaque. L'association avec des sulfamides hypoglycémiant majoré le risque d'hypoglycémie.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles digestifs. Plus rarement, une leucopénie pourra survenir, en général plutôt lors d'une utilisation prolongée et/ou à forte dose. Cet effet indésirable peut être contré par une supplémentation en acide folique qui sera sans incidence sur l'effet antibiotique puisque les bactéries ne captent pas l'acide folique de leur environnement.

## 5. Suivi des résistances aux antibiotiques

Le suivi des résistances est effectué par différents réseaux de surveillance. Seule *E. coli*, bactérie la plus impliquée, fait l'objet d'une surveillance exhaustive. Les taux de résistance peuvent varier très nettement selon le terrain, il faut donc s'adapter au terrain et au groupe de patient concerné lors du choix de l'antibiotique (4,6).

Après l'apparition d'une résistance, on observe généralement une augmentation de la fréquence de cette résistance pendant quelques années, puis une stabilisation voire une diminution si la molécule est moins utilisée. Ce constat est valable pour des mécanismes de résistance développés anciennement comme pour les mécanismes de résistances récemment apparus. L'accumulation de plusieurs mécanismes de résistances peut conduire à des souches multirésistantes. L'utilisation raisonnée des antibiotiques et le respect de l'observance permettent de diminuer cette pression de sélection et donc de diminuer le risque de

---

<sup>5</sup> La contre-indication en cas de déficit en G6PD est ici d'autant plus vraie qu'avec la nitrofurantoïne. En effet, au cumul de deux sources potentielles de stress oxydatif (infection et sulfamides), on associe une inhibition de la DHFR par le triméthoprim, ce qui diminuera la synthèse de nouvelles bases de l'ADN, et ainsi une diminution de la réplication cellulaire nécessaire à la fabrication de nouveaux globules rouges.

résistances (5). Avant de prescrire un antibiotique, il faut prendre en compte que le risque de résistance est majoré en cas d'antibiothérapie récente (moins de 6 mois) ou de voyage dans les zones endémiques, c'est-à-dire des zones où la/les résistance(s) sont plus fréquentes. C'est notamment le cas pour les fluoroquinolones (6).

En 2012, l'ONERBA a réalisé une enquête sur les souches d'*E. coli* isolées à partir de prélèvements urinaires. 4,7 % des souches étaient résistantes aux C3G, 3,8 % sont BLSE et 0,9 % produisent des carbapénémases. L'enquête a aussi permis de mettre en évidence que les autres antibiotiques utilisés dans le traitement des infections urinaires sont efficaces chez les souches BLSE, les plus efficaces en terme de sensibilité étant la fosfomycine et les furanes (7).

La SPILF a également fait un bilan en 2017 lors de la rédaction de ses recommandations sur la prise en charge des infections urinaires. Ce bilan était basé essentiellement sur les données de l'ONERBA. En 2017, la sensibilité au pivmecillinam était supérieure à 90% dans la cystite simple. L'usage probabiliste du pivmecillinam était donc possible. La résistance aux fluoroquinolones était devenue préoccupante, bien que variable selon le terrain. Un surrisque de résistance existait si le patient était exposé à cette classe dans les 6 derniers mois, quel que soit l'indication de la précédente exposition. La résistance au C3G progressait également, grâce notamment à la production de la BLSE : les souches produisant une BLSE ne sont alors plus sensibles qu'à la fosfomycine-trométamol, nitrofurantoïne, pivmecillinam, et d'autres AB que nous n'avons pas évoqués. Concernant le Cotrimoxazole, l'ONERBA estimait à 20% le taux de résistance pour *E. coli* seule. Toutefois, dans le cas de la cystite simple, qui nous intéresse, ces données peuvent être fausses puisque l'ECBU n'est généralement pas réalisé (4).

Le dernier rapport de l'ONERBA, qui date de 2018 et a été mis à jour en 2020, fait état des résistances en ville et en milieu hospitalier. En ville, l'ONERBA s'est concentré sur 4 bactéries en particulier : *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* et *Mycobacterium tuberculosis*. Dans le cadre de cette thèse, je ne me concentrerai que sur *E. coli*, principale bactérie impliquée dans la cystite. L'ONERBA présente dans un premier temps l'évolution des résistances sur tous types de prélèvements, puis la sensibilité des différentes isolées sur des prélèvements urinaires en 2018, avec une distinction entre la ville et les Ehpad. Les deux tableaux ci-après sont issus de ce rapport.

Antibiotique / Antibiotic	2015		2016		2017		2018	
	n	%S	n	%S	n	%S	n	%S
Amoxicilline /Ampicilline	9604	51,4	16452	58,6	27765	55,3	27888	56,2
Céfixime	9379	94,1	10187	95,1	27360	95,0	20145	96,2
Ceftriaxone	9605	95,0	16452	95,8	27765	95,8	26372	96,6
Ceftazidime	9604	96,0	16452	96,9	27680	96,9	22131	97,0
Ertapénème	9601	100,0	16448	100,0	27710	99,9	20896	99,9
Ac. nalidixique	9604	84,0	16451	86,4	27764	84,5	27872	86,0
Ofloxacine	9604	85,6	16451	87,5	27134	85,4	27546	88,9
Ciprofloxacine	9604	89,9	16452	91,8	27682	90,1	15592	90,2
Cotrimoxazole	9602	79,6	15443	85,6	27723	78,0	27874	78,6
Mécilinam					27053	91,3	27183	85,2
Nitrofurantoïne	9530	99,1	16371	99,2	27638	98,6	27754	98,7
Fosfomycine	9354	99,1	10228	99,3	27277	99,2	27426	98,9

Tableau 2 : Evolution des résistances des souches de *E. coli* isolées sur tous types de prélèvements (16)

D'après ces tableaux, les souches isolées en milieu urinaire semblent en règle générale plus sensibles. Les résistances sont plus fréquentes en Ehpad qu'en ville, d'où l'importance de prendre en compte le terrain (17).

Antibiotique / Antibiotic	Malades de ville			Malades en Ehpad				
	Nombre de souches Total strains	% de souches / % strains			Nombre de souches Total strains	% de souches / % strains		
		S	I	R		S	I	R
Amoxicilline	334298	58,2		41,8	13667	47,2		52,8
Amoxicilline - Ac.clavulanique* (cystite)	144957	83,1		16,9	6546	74,4		25,6
Céfixime	301921	95,7		4,3	12798	88,8		11,2
Ceftriaxone/Cefotaxime**	335238	96,8		3,2**	13647	91,4		8,6**
Ertapénème*	334258	99,993		0,007*	13644	99,985		0,015*
Acide nalidixique	271460	86,4		13,6	11593	77,7		22,3
Ofloxacine	326285	89,0		11,0	13447	81,3		18,7
Cotrimoxazole	327246	80,2		19,8	13338	77,4		22,6
Nitrofurantoïne	323948	99,4		0,6	13298	99,0		1,0
Fosfomycine	311980	99,1		0,9	12643	98,2		1,8
Mecillinam	322649	93,3		6,7	13065	89,4		10,6

\*En 2016 changement de concentration critique à l'amoxicilline-ac.clavulanique : 8mg/L pour les cystites

\*\*BLSE/ESBL : 2,8% en ville, 7,7% en Ehpad

\*\*\*Carbapénemase EPC / CPE : n = 13, 0,004% en ville, n=0 en Ehpad

Tableau 3 : Résistances en 2018 des souches de *E.coli* sur prélèvements urinaires en 2018 (17)

## 6. Mécanisme de résistance aux antibiotiques

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques ont deux origines génétiques possibles. La première est une mutation au niveau du chromosome bactérien, la seconde est l'apparition d'un gène de résistance sur un plasmide. Dans le premier cas, seuls les descendants de la bactérie seront porteurs de la résistance. Le plasmide en revanche peut être transmis d'un individu à un autre, qu'ils soient de la même espèce ou non. C'est ainsi que des bactéries résistantes à plusieurs classes d'antibiotique apparaissent.

Les mécanismes sont souvent similaires quel que soit l'antibiotique, mais certains sont plus spécifiques à une classe ou une molécule. Le tableau 3 résume les différents mécanismes connus en fonction des antibiotiques utilisés dans le traitement de la cystite.

Parmi les mécanismes les plus fréquents, on peut citer la mutation génétique entraînant une modification de la cible de l'antibiotique. Cette modification peut intervenir au niveau de la structure de la cible, entraînant une affinité avec l'antibiotique moindre, ou bien sur le niveau d'expression de la cible. C'est le cas pour la fosfomycine (18), les bêta-lactamines (11), la nitrofurantoïne (19) ou le cotrimoxazole (20,21).

Certaines bactéries peuvent également produire une enzyme capable de dégrader ou inactiver l'antibiotique. Le gène responsable est souvent localisé au niveau plasmidique. Ce mécanisme est notamment utilisé dans la résistance à la fosfomycine (11,18), aux bêta-lactamines (11) et aux fluoroquinolones (22).

Enfin, un système de pompe d'efflux de l'antibiotique est aussi un moyen de résistance développé par les bactéries pour lutter contre des antibiotiques à action intra-cellulaire comme les fluoroquinolones (22), la nitrofurantoïne (19) et le cotrimoxazole (20,21).

Parmi les mécanismes spécifiques, on pourra citer :

- La modification des transporteurs de la fosfomycine, permettant sa diffusion intrabactérienne (11,18).
- La protection de la cible, l'ADN gyrase, vis-à-vis des fluoroquinolones par les protéines Qnr (22).
- L'hyperproduction de précurseurs (PABA) ou acquisition de gènes permettant la synthèse endogène de l'acide folique pour le cotrimoxazole (20,21).

	Modification structurelle de la cible	Production d'enzyme inactivante	Surexpression de la cible	Système d'efflux par pompe	Autre mécanisme spécifique
Fosfomycine	X	X	X		Modifications des transporteurs
Bêta-lactamine	X	X	X		
Fluoro-quinolones		X		X	Protection de la cible
Nitrofurantoïne	X		X	X	
Cotrimoxazole	X		X	X	Hyperproduction de précurseur Modification de la perméabilité

Tableau 4 : Résumé des mécanismes de résistances actuellement connus pour chaque antibiotique

## VI. Prise en charge non médicamenteuse

Le pharmacien d'officine dispose de diverses approches afin de traiter une cystite simple. Les patients sont de plus en plus nombreux à vouloir se soigner de manière plus naturelle. Ces médecines présentées comme ancestrales attirent en effet plus de sympathies et de confiance pour certains patients. Et il existe des plantes présentant des propriétés pouvant soulager des maux quotidiens.

### 1. Phytothérapie

La phytothérapie est basée sur « l'utilisation de plantes, de parties de plantes et formes dérivées de plantes ». On peut retrouver différentes formes : les plantes et parties de plantes, les préparations, les médicaments à base de plantes (AMM) et les compléments alimentaires (23).

Plusieurs plantes sont traditionnellement utilisées comme diurétiques. Parmi les plus connues, on pourra citer la piloselle (*Pilosella officinarum*) et l'ortosiphon (*Ortosiphon aristatus*). Certains essais cliniques ont démontré un effet chez des patients sains et malades, d'autres n'ont pas confirmé d'effet chez les personnes saines. Dans tous les cas, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Le mécanisme d'action reste incertain, et le fait que ces

plantes soient souvent utilisées sous forme de tisane pourrait expliquer, au moins partiellement si ce n'est totalement, l'effet de ces plantes.

Ces plantes sont contre-indiquées en cas d'œdèmes liés à une insuffisance cardiaque ou insuffisance rénale (par la Commission E allemande, comité chargé d'évaluer les plantes utilisées en phytothérapie).

L'activité antimicrobienne est retrouvée dans différentes plantes, cela étant dû à leur propre lutte contre les infections. Il existe deux principaux mécanismes : une action directe antimicrobienne et une action indirecte par inhibition de l'adhésion aux cellules épithéliales.

La busserole (*Arctostaphylos uva-ursi*) appartient à la famille des éricacées. Les parties traditionnellement utilisées sont les feuilles, qui contiennent des arbutosides. Après métabolisation par le foie, le métabolite est éliminé au niveau rénal et excrété dans les urines. Si le pH est suffisamment alcalin, le métabolite se décompose spontanément en agent antimicrobien direct. Afin d'alcaliniser les urines et ainsi améliorer l'efficacité de la busserole, il pourra être conseillé à la patiente de diminuer l'apport alimentaire en produits animaliers, ou de consommer une cuillère à café de bicarbonate de sodium 1 à 2 fois par jour. Le composé « actif » est l'hydroquinone. Le traitement sera limité à deux semaines en raison du risque de toxicité cardiaque à long terme suggéré par les expositions industrielles à ce type de composé. Dans le cas d'une utilisation sous forme d'infusion chaude ou d'extrait, la présence de tanins pourra provoquer des troubles digestifs. L'utilisation de la busserole est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale ou de dyspepsie (seulement pour une forme contenant des tanins). Son utilisation chez l'enfant est également déconseillée.

La canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) appartient également à la famille des éricacées. On utilise traditionnellement les fruits, qui contiennent des proanthocyanidines. Ces composés inhibent la liaison de *E. coli* et d'autres bactéries à l'épithélium de la vessie. Les myrtilles, qui appartiennent également au genre *Vaccinium*, contiennent des composés similaires. Il est peu probable qu'il existe des interactions avec la busserole. Aucune étude ne démontre son efficacité dans la prévention ou le traitement des infections urinaires, ou bien celles-ci ne sont pas assez rigoureuses. Cependant, des études laissent penser que la bactériurie pourrait être réduite chez les patients âgés. Contrairement à la busserole, la canneberge n'est pas toxique puisqu'utilisée dans l'alimentation. Elle est également compatible avec la grossesse et l'allaitement (24).

L'EMA a mis à disposition des monographies concernant ces deux plantes sur son site internet. Ces monographies font la distinction entre un usage traditionnel et un usage bien établi, c'est-à-dire démontré par des études cliniques. À ce jour, aucune plante évoquée ici n'a fait l'objet d'une monographie pour un usage bien établi. L'utilisation de ces plantes repose donc sur une utilisation traditionnelle de plus ou moins longue date. Leur utilisation sera donc possible après avoir écarté tout risque d'affection sérieuse (25,26).

## 2. Aromathérapie

La plupart des études démontrant un effet antibactérien des huiles essentielles sur des souches uropathogènes sont réalisées in vitro. Ces études ont ainsi démontré un effet antibactérien d'huile essentielle comme la sauge (*Salvia officinalis*)(27), le thym (*Thymus*

*vulgaris*) et l'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*)(28), ou encore l'origan (*Origanum majorana*) et le romarin (*Rosmarinus officinalis*)(29).

Ces études peuvent servir de base à des essais cliniques qui permettront d'identifier la dose et la durée de traitement nécessaire pour traiter l'infection, et de mesurer l'efficacité comparée à un antibiotique par voie orale. L'étude d'association entre les antibiotiques déjà utilisés et les huiles essentielles pourraient également être un atout dans la prise en charge des cystites, notamment en cas de récurrences ou de risque de germes résistants. En effet, une étude a relevé une augmentation de l'efficacité de la fosfomycine et du pivmecillinam en association avec les huiles essentielles de thym à linalol et d'arbre à thé (28).

### 3. Autres prises en charge

D'autres modalités de prise en charge et d'accompagnement de la patiente sont possibles. Le pharmacien pourra par exemple proposer une cure de probiotiques afin de rééquilibrer la flore digestive. Nous avons en effet vu plus haut que c'était les bactéries de la flore digestive qui étaient le plus souvent à l'origine des infections urinaires. Si une dysbiose survient, les bactéries uropathogènes potentiellement présentes dans la flore deviennent des sources d'infections. Une cure de probiotique sera particulièrement indiquée dans le cas d'une cystite simple faisant suite à une antibiothérapie. Elle sera également indiquée en cas de traitement d'une cystite simple par antibiothérapie « longue », qui aura plus d'impact sur la flore et pourra donc entraîner un déséquilibre et favoriser les récurrences (30).

Bien que controversée sur son efficacité, l'homéopathie est également une thérapeutique qui est quelque fois associée à une antibiothérapie ou aux conseils hygiéno-diététiques appliqués dans le cadre d'une cystite débutante et ne nécessitant pas un traitement par antibiotique. Le complexe du laboratoire Lehning, Uva-ursi complexe n°9, est tout indiqué dans cette situation. Il sera cependant déconseillé chez les enfants de moins de 12 ans et chez la femme enceinte et allaitante en raison de la présence d'alcool dans les excipients (31).

### 4. Conseils associés : règles hygiéno-diététiques

Les conseils associés permettront d'éviter les récurrences. Le premier est d'assurer une miction régulière, et donc de boire au moins 1,5 L d'eau par jour, réparti tout au long de la journée (eau, thé, tisane, jus de fruit...). Une miction régulière favorisera l'élimination des bactéries qui pourraient commencer à coloniser l'urètre voire la vessie, la patiente ne devra donc pas se retenir trop longtemps et uriner lorsque que le besoin s'en fait sentir.

La miction post-coïtale est également recommandée car les rapports sexuels entraînent une friction périnéale qui favorise l'adhérence des bactéries. De même, le port de vêtements trop serrés est à éviter.

L'essuyage devra se faire d'avant vers l'arrière afin d'éviter le rapprochement mécanique des bactéries du méat urinaire.

Le port de sous-vêtements en cotons est également recommandé. En effet, les études épidémiologiques ont montré une prévalence plus élevée des cystites en été, probablement

liée à la transpiration et la macération qui peut s'en suivre en cas de port de sous-vêtements en fibres synthétiques (32).

## VII. Cadre réglementaire de la délivrance

En Europe de manière générale, les pharmaciens d'officine voient leur rôle au sein du maintien de la santé publique devenir de plus en plus important. La législation, qui est par ailleurs très variable selon les pays, a pour but de définir les rôles, les missions ou encore les services que l'officine peut fournir en fonction des besoins des patients, et d'assurer une rémunération juste en conséquence (1).

En France, la dispensation de médicaments est régie par l'article L4211-1 du Code de la Santé Publique (CSP) qui prévoit que « *sont réservées aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles du présent code [...] la vente en gros, la vente au détail, y compris par internet, et toute dispensation au public des médicaments [...]* ». Ainsi, la dispensation des médicaments est strictement soumise au monopole pharmaceutique, ils ne peuvent donc être dispensés que par un pharmacien ou un préparateur sous la responsabilité du pharmacien (sauf dérogations prévues par le CSP L4211-3/5/6/7).

Le pharmacien doit quant à lui répondre à l'article L4221-1 du CSP pour effectuer cette mission : « *Nul ne peut exercer la profession de pharmacien [...] s'il ne réunit les conditions suivantes :*

- *Être titulaire d'un diplôme, certificat ou autre titre mentionnés aux articles L.4221-2 à L. 4221-5.*
- *Être de nationalité française, citoyen andorran, ressortissant d'un Etat membre de l'Union 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.*
- *Être inscrit à l'ordre des pharmaciens. [...]* »

Pour avoir le droit d'exercer en tant que pharmacien, il faut donc être titulaire du Diplôme de Docteur en Pharmacie, de nationalité française (ou d'un pays pour lesquels il y a des accords, c'est-à-dire l'UE, l'Andorre, le Québec...) et être inscrit à l'ordre des Pharmaciens.

Comme nous l'avons vu précédemment, la cystite simple peut faire l'objet d'un traitement par antibiotiques. Les antibiotiques sont inscrits sur la Liste I des substances vénéneuses, ce qui implique que leur délivrance ne peut se faire que sur présentation d'une ordonnance (33,34).

Selon l'article R5132-22 du CSP, « *les pharmaciens ne sont autorisés à effectuer la première délivrance de ces médicaments que sur présentation d'une ordonnance datant de moins de trois mois. La délivrance d'un médicament de la liste I ne peut être renouvelée que sur indication écrite du prescripteur [nombre de renouvellement, durée du traitement]* ».

L'article R5132-3 du CSP prévoit les mentions obligatoires qui doivent figurer sur une ordonnance, à savoir :

- Les noms, qualité, identifiant du prescripteur, son adresse professionnelle précisant la mention « France », ses coordonnées téléphoniques précédées de l'indicatif international « +33 » et son adresse électronique,
- La signature du prescripteur,
- La date de rédaction de l'ordonnance,
- Le nom du médicament ou la DCI du principe actif,
- La posologie et le mode d'emploi,
- La durée du traitement,
- Les nom, prénom, sexe et âge du patient.

Une ordonnance valide permet ainsi la délivrance, mais pas le remboursement. Pour cela, comme le précise l'article L162-17 du Code de la Santé Publique (CSS), la spécialité doit être inscrite sur la liste des spécialités remboursables et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités. L'ordonnance doit également être rédigée par un prescripteur habilité (par exemple, un podologue n'est pas habilité à prescrire des anti-hypertenseurs). L'inscription sur cette liste s'effectue en fonction du service médical rendu, évalué indication par indication, après avis de la commission de transparence, par arrêté du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la sécurité sociale, en accord avec les articles R163-2/3/4 du CSS. La durée de cette inscription est limitée par l'article R 163-2 du CSS pour une durée de 5 ans. Ainsi, si l'entreprise titulaire de l'AMM ou qui exploite le médicament ne fait pas de demande, ou si elle ne la renouvelle pas, le médicament ne peut faire l'objet d'une prise en charge par l'Assurance Maladie.

La possibilité de participation financière de la part du patient est établie par l'article L322-2 du CSS. Le taux de cette participation est déterminé après décision de l'Union National des Caisses d'Assurances Maladies en vertu de l'article L322-2 du CSS. Ainsi, tous les médicaments ne peuvent pas faire l'objet d'une prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie.

## Partie II : Exemples internationaux

Nous allons à présent nous intéresser à nos confrères à l'international : le système de santé dans lequel ils travaillent, leurs fonctions et missions, ainsi que les recommandations de prises en charge de la cystite simple en vigueur dans leur pays respectif.

À l'échelle mondiale, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) édicte des recommandations en se basant sur les données d'épidémiologies et les avis d'experts des différentes régions du globe. Elle établit notamment une liste des médicaments dits essentiels, périodiquement mise à jour. Selon la 20<sup>ème</sup> édition de cette liste, datant de mars 2017, peuvent être utilisés en première intention dans la cystite simple : l'amoxicilline, l'association amoxicilline-acide clavulanique, le Cotrimoxazole et la nitrofurantoïne. Les fluoroquinolones en revanche sont classées parmi les antibiotiques à utiliser avec précaution en raison de l'augmentation de résistances (35).

Sur une échelle plus restreinte, des sociétés savantes européennes, telle que la European Association of Urology, établissent aussi des recommandations de prise en charge. Dans le cas de la cystite, la première intention est la fosfomycine, la nitrofurantoïne ou le pivmecillinam. Les aminopénicillines (comme l'amoxicilline) ou les fluoroquinolones ne devraient par contre pas être utilisées pour traiter une cystite non compliquée (36).

### I. Royaume-Uni

#### 1. Fonctionnement du système de santé

Comme en France, l'offre de soins au Royaume-Uni est divisée en offre publique avec le *National Health Service* (NHS) et en offre privée. Les praticiens sont soit affiliés au NHS et feront donc des ordonnances incluses dans celui-ci, soit ils n'en font pas partie. Pour plus de simplicité, nous nous concentrerons sur les situations où les soins sont délivrés comme faisant partie du NHS.

##### a) Le NHS

L'équivalent de la Sécurité Sociale française est le NHS, créé le 5 juillet 1948. Avant cela, les patients nécessitant des soins devaient payer, entraînant une grande disparité dans l'obtention des soins. Le NHS a été fondée avec pour but d'offrir un service de soins complet, basé sur l'équité, l'égalité et la gratuité. Son financement était au départ entièrement basé sur les taxes.

Le NHS n'a jamais été une seule entité dans le système de santé britannique, puisque chaque nation possède une législation différente. Ainsi, il existe quatre organismes : le *NHS England*, le *NHS Scotland*, le *NHS Wales* et le *Health and Social Care Northern Ireland*. L'administration et le financement sont distincts, mais par exemple un habitant d'Angleterre peut recevoir des soins en Écosse et vice versa (37).

### b) Comment le patient obtient-il ses médicaments ?

Lorsqu'un patient a besoin de médicaments, plusieurs possibilités s'offrent à lui. Certains médicaments très communs, comme le paracétamol, l'ibuprofène, l'aspirine et certains antihistaminiques sont vendus dans la plupart des magasins tels que les supermarchés. Ils sont en général à un prix très accessible et disponibles sans ordonnance, ce qui rend l'accès à ces médicaments plus facile au Royaume-Uni qu'en France (38).

Dans le cas d'une prescription, le patient devra payer £9.15 par ligne de prescription en tant que frais de dispensation. Ces frais ont été introduits en 1952 en raison de l'augmentation croissante des dépenses en matière de santé et permettent de financer en partie le fonctionnement du NHS. Ce forfait n'existe qu'en Angleterre, les autres nations du Royaume-Uni n'ayant pas opté pour le même mode de financement. Le patient a également la possibilité d'acheter un *Prescription Prepayment Certificate* (PPC), c'est-à-dire un certificat qui lui permet d'obtenir autant de médicaments sur prescription que nécessaires, sans payer ces frais pour chaque médicament. Ce dernier coûte £29.65 pour trois mois tandis que le certificat annuel est d'un montant de £105.90 (37–39).

### c) Rétribution de la pharmacie

Les pharmacies anglaises sont rémunérées par le NHS selon le barème établi par un document, le *Drug Tariff*. C'est un document mis à jour tous les mois par le Service Prescriptions du NHS, en accord avec le Ministère anglais de la Santé et des Affaires Sociales. Il permet de définir mensuellement ce que les pharmacies pourront obtenir de la part du NHS en termes de remboursement ou de rémunération, les règles de dispensation, le prix des frais et indemnités qui seront payés, et le prix des médicaments et des dispositifs médicaux (40).

Le pharmacien doit transmettre la demande de paiement au service approprié (variable selon la nation) avant le 5 du mois suivant la dispensation, de manière sécurisée, ce qui permet un suivi et une traçabilité. En cas de dispensation répétée (ordonnance sur plusieurs mois), il faut indiquer la date à laquelle les différentes délivrances ont été effectuées. Dans le cas d'ordonnances renouvelables, le pharmacien doit conserver l'ordonnance jusqu'à expiration de celle-ci, afin de la transmettre au service concerné selon la même méthode qu'une dispensation unique. Il dispose d'un délai d'un mois suivant l'expiration pour effectuer cette transmission.

Le remboursement du pharmacien s'effectue donc mensuellement. Pour une ordonnance, la rémunération comprendra :

- Le prix des médicaments et dispositifs médicaux selon la base du *Drug Tariff*,
- Les honoraires (90 ponce au Pays de Galle, 127 ponce dans le reste du pays) et une allocation pour les consommables (seringue ou cuillère pour les sirops par exemple) et contenants liés à la dispensation.

À cela peuvent s'ajouter des honoraires particuliers dits « *endorsement* » selon le terme anglais. Pour illustrer ces honoraires, prenons l'exemple de certains dispositifs médicaux : lors de la délivrance de dispositifs de compression veineuse, le pharmacien percevra une rémunération de 260 ponce. Cet honoraire particulier correspond à sa rémunération pour la prise de mesure. Il existe bien d'autres honoraires particuliers, tous sont recensés dans le *Drug Tariff*. Pour obtenir le paiement de ces différents honoraires, le pharmacien doit associer

différents codes en fonction de ce qui a été fait. La plupart du temps, le logiciel métier ajoute directement les bonnes mentions afin de faciliter le travail administratif du pharmacien.

L'ordonnance ne sera valable que si elle porte certaines mentions légales tel que le code du prescripteur. Dans le cas contraire, elle sera rejetée et le pharmacien ne percevra pas de rémunération.

À la différence de la France, la délivrance des médicaments s'effectue à l'unité et non à la boîte. Si cela n'est pas possible, comme dans le cas des sirops, le pharmacien doit délivrer la quantité la plus proche possible de celle nécessaire. Le paiement s'effectuera en conséquence.

Il existe également une rémunération pour « service essentiel ». Chaque pharmacie est rémunérée une certaine somme en fonction du nombre de produits prescrits délivrés. Ce revenu est variable selon la nation à laquelle la pharmacie est rattachée (40).

## 2. La formation du pharmacien

Avant d'entrer en master de pharmacie, l'université peut exiger des prérequis qui sont variables selon l'université choisie. En général, il est conseillé d'avoir un A-level, l'équivalent anglais du baccalauréat, en chimie et deux autres en biologie, mathématiques ou physique (41).

Afin de devenir pharmacien, les étudiants anglais doivent valider un master en pharmacie constitué de 4 années théoriques, complétées par 52 semaines de pratiques. Celles-ci sont appelées année de pré-enregistrement et sont encadrées par un tuteur agréé. À l'issue de ces 52 semaines, le General Pharmaceutical Council (GPhC) fait passer une évaluation dont le résultat déterminera si les connaissances et les compétences du futur pharmacien correspondent aux standards instaurés.

Une fois toutes ces étapes validées, le futur pharmacien peut faire sa demande d'inscription au GPhC. Il doit toutefois compléter ces étapes en maximum 8 ans, ou faire sa demande dans les 2 ans suivant le test du GPhC (dans la limite des 8 ans précédemment énoncée). À titre d'exemple, prenons le cas d'un étudiant qui commence ses études de pharmacie en 2020. Il aura jusqu'en 2028 pour valider ces études, passer le test du GPhC et faire sa demande d'inscription. Cependant, s'il réussit le test en 2025, il ne pourra s'enregistrer auprès du GPhC que jusqu'en 2027. S'il réussit le test en 2027, il ne disposera que d'un an pour s'enregistrer (42).

## 3. La formation du pharmacien prescripteur

Le terme de pharmacien prescripteur, dit *pharmacist prescriber* en anglais, regroupe deux types de pharmacien prescripteur :

- Le pharmacien prescripteur supplémentaire, dit *pharmacist supplementary prescriber* (PSP),
- Le pharmacien prescripteur indépendant, dit *pharmacist independant prescriber* (PIP).

Les deux peuvent prescrire et délivrer des médicaments et des dispositifs médicaux, mais leur formation et leurs attributions diffèrent (43). En effet, le pharmacien prescripteur

supplémentaire prescrit en étroite collaboration avec le médecin. Les libertés de prescription du PSP étant plus restreintes, nous ne détaillerons pas la formation suivie par ces pharmaciens.

Afin de devenir prescripteur indépendant, le pharmacien doit suivre une formation universitaire supplémentaire ainsi qu'un stage pour être autorisé à prescrire. Avant même de commencer cette formation, le pharmacien doit avoir une expérience professionnelle dans un domaine clinique particulier. C'est uniquement dans ce domaine que le pharmacien sera formé à prescrire. Après avoir validé la formation, il peut demander l'ajout de la mention prescripteur indépendant par la GPhC.

L'accès à la formation est soumis à plusieurs obligations. Tout d'abord, le pharmacien doit être inscrit auprès du GPhC ou son équivalent d'Irlande du Nord. Il doit pouvoir justifier de deux ans d'expérience après l'obtention de son diplôme de pharmacien. Ensuite, le pharmacien doit définir le domaine clinique dans lequel il souhaite se former à la prescription, et avoir les connaissances requises en termes clinique, pharmacologique et pharmaceutique au travers d'un exercice clinique dans ce domaine. Si ce dernier point est jugé insuffisant par le responsable de la formation, le candidat pourra être refusé.

Une autre possibilité pour devenir PIP est de suivre une formation de reconversion. Ainsi, un PSP, inscrit comme tel auprès du GPhC, peut accéder à la formation dans un domaine clinique donné s'il peut justifier d'une pratique de prescription dans ce domaine et s'il dispose d'une lettre de recommandation d'un autre professionnel de santé reconnaissant sa qualité de PSP (44,45).

Quel que soit le moyen d'accès à la formation, l'enseignement, l'apprentissage et l'évaluation sont dépendants de la structure d'enseignement. Cependant, la formation doit compter au moins 26 jours de cours (sous forme de cours magistraux, de travaux dirigés ou de travaux personnels) et 90 heures d'apprentissage pratique, pendant lesquelles le pharmacien sera mis en situation sous la supervision d'un autre professionnel de santé dénommé *Designated Medical Practitioner* (DMP) (44).

De plus, l'organisme qui dispensera la formation doit s'assurer que le praticien tuteur de l'étudiant possède l'expérience nécessaire pour remplir son rôle. Une preuve d'expérience pourra par exemple consister en son inscription au Department of Health Guidance. Le DMP doit avoir accepté d'être le tuteur et connaître les exigences du GPhC et ainsi que le programme d'apprentissage. Il doit également être enregistré en Grande Bretagne ou en Irlande du Nord en tant que professionnel de santé ayant un droit de prescription. Enfin, il doit avoir validé son développement professionnel continu. Ce rôle est important puisque c'est lui qui certifiera à la fin de la formation que le pharmacien est apte à prescrire de manière indépendante (44,45).

L'évaluation à la fin de la formation permet de certifier que le niveau du pharmacien est compatible avec un exercice sécuritaire pour le patient. C'est d'ailleurs pour cette dernière raison que la compensation ou le repêchage n'est pas autorisé dans ce genre de formation. Le pharmacien a donc l'obligation de réussir son examen au premier essai (44).

Les pharmaciens ont la nécessité de maintenir à jour et à niveau leurs connaissances médicales via une formation continue comme en France, ou en vérifiant les guides et normes

nouvellement éditées par la Royal Pharmaceutical Society ou le GPhC par exemple. Ainsi, différentes ressources sont fournies pour permettre d'identifier d'éventuelles lacunes. Cela peut aussi se manifester via une collaboration pluriprofessionnelle, permettant d'échanger et apprendre auprès d'autres professionnels de santé. Dans le cas où le pharmacien prescripteur effectue une pause dans son activité de prescription et puis souhaite la reprendre, ou bien souhaite prescrire dans un autre domaine clinique, les autorités recommandent de participer à une formation permettant soit une remise à niveau, soit l'apprentissage dans le nouveau domaine clinique souhaité. Le Centre de formation postuniversitaire de pharmacie, appelé *Centre for pharmacy postgraduate education*, permet notamment de suivre ce type de formation (43).

#### 4. Attributions du pharmacien prescripteur

Le PSP travaille en étroite collaboration avec un médecin ou un dentiste, et prescrit au nom du praticien. Il ne prescrit donc pas de manière indépendante. De ce fait, le PSP est limité dans ses possibilités de prescription et dans les circonstances dans lesquelles il peut exercer ce droit. En effet, le PSP ne peut prescrire que pour certains patients prédéfinis à l'avance en relation avec le médecin ou dentiste et seulement certains médicaments définis dans le *Clinical Management Plan* (46).

Le PIP peut, quant à lui, prescrire n'importe quel médicament pour n'importe quelles pathologies tant que cela reste dans son champ de compétence (pour plus de détails, voir la partie « Que peuvent prescrire les pharmaciens ? » ci-après). Il est à savoir que le PIP peut également travailler en tant que PSP.

Le pharmacien prescripteur prend la décision de manière indépendante, sans consulter un autre prescripteur (médecin, dentiste...), de délivrer ou non un médicament ou un dispositif médical après avoir fait son diagnostic. Dans ce cas, il est entièrement responsable de sa décision.

Dans les pharmacies de ville, le pharmacien prescripteur peut prendre en charge des patients pour plusieurs pathologies mineures et aiguës, ainsi que pour certaines pathologies chroniques. Certains pharmaciens consultent à distance par téléphone ou prescrivent en ligne. Il est d'ailleurs de plus en plus courant que les titulaires d'une pharmacie emploient un pharmacien prescripteur ou contactent une société offrant ce type de service pour prescrire en ligne.

Dans les cabinets médicaux ou les maisons de soins, le pharmacien prescripteur assure le bon usage des traitements de pathologies chroniques, diagnostique et traite les affections aiguës et évalue l'efficacité des traitements. Il peut également passer en revue toute l'ordonnance du patient, notamment celles comportant de nombreux traitements, pour stopper les traitements inutiles ou inadaptés à la situation clinique du patient. Cette décision est cependant en général prise de manière collégiale comme dans le cas des bilans de médication partagés en France.

Le pharmacien prescripteur peut également clarifier ou modifier une ordonnance (par exemple préciser la posologie), ajuster les dosages, vérifier le suivi des recommandations et des analyses requises, et effectuer des soins de suivi (43).

Afin que le pharmacien prescripteur puisse exercer de manière sécurisée, il lui faudra recueillir les informations de santé du patient concerné suivant :

- Le dossier médical contenant les antécédents personnels et familiaux, toute hospitalisation récente, les effets indésirables ou les allergies dues aux médicaments, les autres allergies, l'utilisation d'autres traitements (chronique, aigu, en libre accès, phytothérapie, médecine alternative...),
- Les compte-rendu d'hospitalisations,
- Les résultats d'analyse,
- Etc...

Ceci permettra de prendre en compte l'état de santé du patient dans son ensemble et ainsi d'éviter les prescriptions à risque. Le pharmacien doit être capable de démontrer qu'il a évalué les risques, par exemple en conservant dans le dossier les raisons de son choix.

Il devra également évaluer le risque de prescription en fonction des différents groupes de population. En effet, pour une même pathologie, une prescription pour un adulte ne sera pas forcément adaptée à un nourrisson : les posologies pour les enfants doivent être adaptées. De nombreuses molécules sont contre-indiquées pour la femme enceinte et allaitante : les femmes en âge de procréer ne doivent pas recevoir de traitement tératogène sans contraception efficace et vérification de celle-ci, et doivent être informée des risques. Le métabolisme des personnes âgées est souvent modifié, ce qui entraînera des modifications dans la prise en charge. Le risque lié à la prescription peut également être diminué en choisissant l'option la moins risquée pour le patient et en se basant sur les recommandations.

Les autorités rappellent au pharmacien que sa responsabilité est engagée lorsqu'il exerce son droit de prescription. Il est donc invité à prescrire dans les limites de ses connaissances et compétences.

D'autres conseils lui sont également donnés, toujours dans le but de sécuriser son acte, comme par exemple :

- Évaluer et examiner le patient si nécessaire, dans un environnement permettant l'intimité et la confidentialité,
- Prescrire selon les recommandations des sociétés savantes dans la mesure du possible,
- Transmettre et documenter tout changement dans la prise en charge, dans un souci de sécurité et de continuité des soins,
- Adresser le patient à un professionnel adapté si nécessaire,
- Être capable de démontrer qu'il n'y a pas de conflit d'intérêt dans ses prescriptions (consignes de prescription, restreindre le choix du patient, influencer le patient),
- Prescrire en adéquation avec les besoins du patient, et non selon les intérêts commerciaux ou pression des patients, collègues, employeur ou autre,
- Dans le cas d'une prescription hors-AMM, s'assurer qu'il y a suffisamment de preuve d'efficacité et de sécurité.

Il doit également assurer le suivi du patient suite à sa prescription. Si besoin, il pourra donner les informations pertinentes sur la pathologie ou les traitements au moyen d'un prospectus afin de s'assurer de la bonne compréhension du patient. Le patient devra être informé des risques liés à son traitement, de la survenue possible d'effets indésirables qui devront être déclarés par le pharmacien le cas échéant. Le pharmacien devra également s'assurer que le patient sait à qui s'adresser s'il a des questions et lui recommander de reconsulter en cas d'apparition de nouveaux symptômes ou d'aggravation.

Enfin, le pharmacien devra garder à l'esprit au cours de sa consultation que les demandes des patients sont parfois inadaptées à leur pathologie, ou encore motivées par une volonté de détournement de traitements à des fins récréatives (43).



Figure 9 : Questions que doit se poser un pharmacien-prescripteur (43)

Le NHS (National Health System) souhaite placer le patient au centre de ses réformes, afin de permettre un choix plus important sur comment, quand et où accéder aux soins. Les officines proposent un accès à un professionnel de santé sans rendez-vous, qui est de plus habitué à prendre en charge des infections mineures, telles que la cystite. Permettre aux

officines françaises de délivrer des antibiotiques sans ordonnance d'un médecin dans le cadre d'affections mineures pourrait ainsi améliorer l'accès aux soins des patients (47).

## 5. Que peuvent prescrire les pharmaciens anglais ?

Les pharmaciens du Royaume-Uni sont autorisés à prescrire n'importe quel médicament pour n'importe quelles pathologies incluses dans leurs domaines de compétences (40). Cela inclus :

- les médicaments qui ont reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), dits *licensed drug* en anglais,
- la prescription hors-AMM en impliquant leur responsabilité, désignés par les termes *off-label use* et *unlicensed use*,
- des *controlled drugs*, excepté la Diamorphine, Dipipanone et la cocaïne,
- les dispositifs médicaux de la partie 9 du *Drug Tariff*,
- des *Selected List Scheme* ou SLS, mais seulement dans les conditions spécifiées, et pour les patients ciblés par le *Drug Tariff*,
- des *Borderline Substances* abrégés en ACBS.(48)

Les *licensed drugs* sont en fait les médicaments ayant obtenu une AMM, accordée soit par la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA, équivalent de l'ANSM), soit par l'EMA.(49)

Ces médicaments regroupent 3 catégories :

- Les *Prescription-only medicine*, abrégé en POMs, médicament à prescription obligatoire),
- Les *Pharmacy-only medicine*, abrégé en Ps pour lesquelles le pharmacien doit rechercher d'éventuelles interactions et contre-indications pour prévenir toute iatrogénie,
- Les *General sales list medicine*, abrégé en GLS médicament qui sont considérés comme assez sûrs pour que la iatrogénie soit liée à une intoxication volontaire. Par exemple, le paracétamol est considéré comme sûr au Royaume-Uni, mais est utilisé par certaines personnes à des fins suicidaires (50).

Le *off-label use*, équivalent du hors-AMM en France, signifie que le médicament est autorisé mais utilisé d'une manière différente de celle prévue par l'AMM. Cela inclus l'utilisation du médicament dans une autre pathologie que celle prévue par l'AMM, une population différente (jeunes enfants, ou personnes âgées), ou encore une utilisation d'une dose plus importante que celles prévues par l'AMM.

Le terme de *unlicensed use* peut avoir plusieurs significations. Premièrement, le médicament a une AMM dans un autre pays, mais pas au sein du Royaume-Uni, c'est donc un médicament qui doit être importé. La deuxième définition possible est que le médicament a une AMM mais pour une autre forme galénique que celle utilisée : par exemple, l'AMM existe pour la forme galénique de comprimé, mais pas pour la forme sirop qui sera privilégiée pour les personnes ayant des troubles de la déglutition. Cela nécessitera donc de faire une

préparation. Enfin, la dernière signification possible est que le médicament n'a pas d'AMM du tout, ce qui est souvent le cas pour traiter des maladies rares. Les essais cliniques coûteraient trop cher ou bien le nombre de patient ne serait pas suffisant pour avoir des résultats significatifs.

Dans ces cas de figure hors-AMM, le prescripteur doit le préciser au patient.(49,51)

Les CD sont des médicaments soumis à la *misuse drugs legislation*, relative à une législation particulière pour les médicaments susceptibles d'être détournés. Cela équivaldrait à notre classification « stupéfiant et assimilés », bien qu'on retrouve divers psychotropes et des stéroïdes anabolisants dans cette liste (52).

Les SLS sont des médicaments qui ne peuvent être prescrits que pour des patients bien définis et dans un but bien précis, le tout étant spécifié dans la partie XVIII B du *Drug Tariff*. Le prescripteur devra apposer la mention « SLS » sur la prescription, sans quoi la pharmacie ne pourra pas délivrer le médicament en question, et le paiement par le service de prescription du NHS (NHS Prescription Services) ne pourra pas être obtenu (53).

Les ACBS sont en fait des aliments ou des produits de toilettes qui peuvent être considérés comme des médicaments car ils en possèdent les caractéristiques. L'acronyme ACBS vient de *Advisory Committee On Borderlines Substances*, qui a établi une liste de ces produits, avec les pathologies précises dans lesquelles ils devraient être utilisés. On peut également trouver cette information dans le *Drug Tariff*. Cette catégorie comprend par exemple les Compléments Nutritionnels Oraux (CNO), les produits de nutrition parentérale, les aliments sans gluten pour les patients atteints de maladie cœliaque ou sans lactose pour les intolérants au lactose, les laits spéciaux pour enfant (par exemple en cas d'allergie aux protéines de lait comme le Nutramigen), les compléments alimentaires pour les différents syndromes de malabsorption ainsi que des crèmes couvrantes pour masquer les cicatrices.

La mention ACBS doit être apposée sur l'ordonnance (40,53).

## 6. Impact de la prescription par les pharmaciens

La population augmente chaque année, ainsi que le nombre de patients poly pathologiques chroniques qui nécessitent donc plus d'attention et de temps pour leur prise en charge. Confrontés à cela, les médecins sont surchargés et les délais pour obtenir un rendez-vous d'allongent d'année en année, pour atteindre finalement une quinzaine de jours en moyenne en 2019. Cette situation n'est pas nouvelle, raison pour laquelle les autorités ont autorisé pharmaciens, infirmiers, et plusieurs autres professionnels de santé à prescrire sous certaines conditions (54).

Avant cette autorisation, des études ont bien sûr été réalisées afin de déterminer l'intérêt et la sécurité de telles pratiques. C'est le cas d'une étude menée en Écosse en 2012 (47). Un échantillon d'une dizaine de pharmacies a été sélectionné de manière à être représentatif de l'ensemble des pharmacies communautaires de l'Écosse. Le recrutement des patientes par les pharmacies été basé sur deux critères : présence de symptômes suggérant une cystite et soit demande de conseil ou de médicaments OTC, soit achat spontané de médicaments OTC, soit présentation d'une ordonnance de triméthoprimé ou nitrofurantoïne. Les patientes ont

rempli un questionnaire concernant leur prise en charge, et ont bénéficié d'un suivi téléphonique quelques jours après la consultation avec le pharmacien.

Durant la période de l'étude, 60% des patientes se sont présentées à la pharmacie avec une ordonnance, dont 56% suivaient les recommandations du NHS. Sur les 40 % de patientes qui se sont présentées sans ordonnance, 80 % ont reçu un traitement antibiotique par triméthoprime, les autres bénéficiant d'un traitement symptomatique OTC (agents alcalinisants des urines, canneberge et produits dérivés, antalgiques). La prescription d'antibiotique était guidée par un arbre décisionnel, indiquant les critères d'inclusion et d'exclusion des patientes.

L'étude a montré qu'environ un tiers des patientes ont eu recours au pharmacien durant le week-end, alors que les médecins généralistes ne consultaient pas. De plus, de manière générale, les patientes se présentaient à la pharmacie plus tôt après l'apparition de leurs symptômes que chez le médecin, la prise en charge était donc plus rapide. D'après le questionnaire, les patientes consultant le médecin avaient plus tendance à penser qu'un antibiotique était nécessaire pour traiter leur cystite que celles consultant un pharmacien. Enfin, la plupart des patients affirmaient qu'elles auraient moins recours à une consultation avec un généraliste si les pharmaciens avaient la possibilité de délivrer les antibiotiques.

Ainsi, si la délivrance d'antibiotique par le pharmacien permettrait d'alléger le travail des médecins généralistes, le risque est un changement de comportement des patientes. En effet, au moment de l'étude, les patientes se présentant à la pharmacie pour des conseils ne savaient pas qu'elles pouvaient avoir un antibiotique. Le risque est donc qu'elles exagèrent leurs symptômes pour obtenir un antibiotique alors que cela n'est pas forcément nécessaire.

Plus récemment, une revue de 2017 évalue la prescription par les infirmiers et les pharmaciens pour des pathologies chroniques dans des milieux de soins primaires. Les résultats cliniques pour les patients étaient similaires entre ceux pris en charge par un infirmier ou un pharmacien et ceux pris en charge par un médecin. L'observance, l'adhésion au traitement, ainsi que la satisfaction des patients en regard de leur prise en charge étaient également similaires (55).

Au final, la prescription par le pharmacien permet de diminuer la charge de travail du médecin généraliste, en permettant une prise en charge plus rapide dans le cas de pathologies aiguës, et sans perte d'efficacité ni de sécurité.

## 7. Recommandations des sociétés savantes du Royaume-Uni pour la prise en charge de la cystite simple

Les recommandations anglaises sont que devant toute infection urinaire basse, la première chose est de donner des conseils hygiéno-diététiques. Puis, en fonction de la sévérité des symptômes, il est recommandé soit :

- De traiter par un antibiotique immédiatement en associant des conseils sur les possibles effets indésirables ainsi que la consigne de recontacter le médecin en l'absence d'amélioration des symptômes dans les 48h ou en cas d'aggravation de ceux-ci,

- De donner une ordonnance d'antibiotiques à n'utiliser qu'en cas d'aggravation des symptômes ou absence d'amélioration sous 48h.

Le prescripteur devra procéder à une réévaluation en cas de persistance des symptômes, et prendre en compte les diagnostics différentiels, les symptômes pouvant évoquer une affection plus grave, et l'antibiotique utilisé précédemment ainsi que la possibilité d'une résistance.

Dans le cadre de la prescription d'antibiotique lors d'un épisode de cystite simple, les recommandations anglaises sont les suivantes :

- En 1<sup>ère</sup> intention :
  - Nitrofurantoïne à une dose de 100 mg à libération modifiée, 2 fois par jour (ou 50 mg 4 fois par jour) pendant 3 jours. La condition est d'avoir un DFG  $\geq$  45ml/min.

OU

- Triméthoprim seul à une dose de 200 mg 2 fois par jour pendant 3 jours, à condition que le risque de résistance soit bas (il n'a pas été utilisé dans les 3 derniers mois, les précédentes cultures éventuelles montraient une sensibilité, il n'a pas déjà été utilisé dans cette épisode de cystite, ou pour une personne jeune vivant dans des régions où les données montrent un taux de résistance faible).
  - En 2<sup>ème</sup> intention, c'est-à-dire en l'absence d'amélioration au bout de 48h ou si la première intention n'est pas possible :
    - Nitrofurantoïne si non utilisée en 1<sup>ère</sup> intention à la même posologie
- OU
- Pivmecillinam à une dose de 400 mg pour la première prise puis 200 mg 3 fois par jour pour un total de 3 jours
- OU
- Fosfomycine 3g en prise unique (56).

Pour toute prescription d'antibiotique, le prescripteur doit prendre en compte la sévérité de symptômes, le risque de complications de la cystite (personne avec anomalies du tractus urinaire confirmée ou suspectée, ou immunodépression), les précédentes cultures urinaires ou antibiogrammes s'ils existent, les précédentes utilisations d'antibiotiques qui pourraient avoir conduit à des résistances ainsi que les préférences de la patiente (57).

Selon les recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE), bien que les antibiotiques soient nécessaires dans la majorité des cas, il est possible de faire une prescription conditionnelle. Ainsi, une femme non enceinte adulte n'utilisera son ordonnance qu'en cas de non régression des symptômes après cure de diurèse. Cela permet une réduction de l'utilisation des antibiotiques.

Le NICE établit également l'efficacité et la sécurité des antibiotiques : les femmes traitées par antibiothérapie ont significativement plus de chance de voir leurs symptômes régresser et d'avoir des urines stériles qu'avec un placebo. En revanche, le traitement d'une bactériurie asymptomatique chez la personne âgée ne réduit pas la fréquence d'infection urinaire symptomatique et entraîne plus d'effets indésirables.

En termes de sécurité, le NICE souligne la fréquence importante des diarrhées associées (jusqu'à 25 % des cas selon l'AB). Il rappelle également que la nitrofurantoïne est à utiliser avec précautions chez les personnes ayant une fonction rénale altérée, à éviter chez la femme enceinte proche du terme (hémolyse néonatale), et que son utilisation au long court doit entraîner un suivi de la fonction hépatique et de symptômes pulmonaires.

Enfin, il met en avant le rôle du pharmacien dans la prise en charge associée et dans l'automédication. La prise en charge de la douleur par paracétamol est préférable en raison de son profil d'efficacité et de sécurité par rapport à l'ibuprofène. Celui-ci reste utilisable si la patiente le souhaite, en prenant en compte les risques liés à tout AINS (risque d'insuffisance rénale aigue par exemple).

L'efficacité de la canneberge et des agents alcalinisants des urines n'est pas établie dans le traitement des cystites ou des bactériuries asymptomatiques. Cependant, l'utilisation semble efficace dans les préventions des bactériuries asymptomatique chez la femme enceinte et ne pose aucun problème de tératogénicité.

Pour finir, la déshydratation étant une cause fréquente d'infection urinaire basse, le NICE met en avant l'importance de conseiller une bonne hydratation (58).

## II. Québec

Le Canada est un état fédéral, et en tant que tel, chaque province a ses propres lois, pourvu qu'elles ne contredisent pas les lois édictées au niveau national. Après quelques généralités sur le système de santé canadien, nous nous focaliserons sur le système de santé québécois.

### 1. Système de santé canadien

Comme en France, il existe un régime public d'assurance maladie. Celui-ci est financé par l'état du Canada. Contrairement à la France, ce n'est pas un système national unique : chacun des treize territoires et provinces possède son propre régime d'assurance maladie. Point commun à tous les territoires, le système de santé permet d'accéder aux services médicaux et hospitaliers sans avoir à déboursier d'argent. Le gouvernement fédéral, c'est-à-dire national, et les gouvernements provinciaux se partagent les rôles et les responsabilités.

Le premier est responsable :

- De l'établissement et de l'administration des normes nationales pour le système de santé via la Loi canadienne sur la santé ;
- Du soutien au financement via le Transfert canadien en matière de santé ;

- Du soutien à la prestation de services de soins de santé aux groupes particuliers tels que les membres des Premières Nations vivant dans les réserves, les Inuits, les membres actifs des Forces canadiennes, les anciens combattants admissibles, les personnes dans un pénitencier fédéral ou encore certains demandeurs d'asile ;
- De l'établissement de la réglementation de produits comme les aliments, les produits pharmaceutiques, les cosmétiques, les produits chimiques, les pesticides, les dispositifs médicaux... ;
- Du soutien à la recherche en santé, à la promotion et protection de la santé ainsi qu'à la surveillance et la prévention des maladies ;
- D'assurer une aide fiscale pour les dépenses liées à la santé, avec par exemple des crédits d'impôts aux personnes en situation de handicap.

Les gouvernements fédéraux sont eux responsables de la gestion et de l'organisation des services de santé dans leur province respective.

Selon la Loi canadienne sur la santé, les différents régimes doivent répondre aux normes énoncées par cette même loi, à savoir :

- Gestion publique, c'est-à-dire une gestion sans but lucratif par une autorité publique ;
- Intégralité, c'est-à-dire que l'assurance maladie doit couvrir tous les services médicalement nécessaires fournies par les hôpitaux, les médecins et les dentistes hospitaliers. La notion de service médicalement nécessaire n'est pas définie précisément, de sorte que les responsables des régimes décident en concertation avec les ordres et associations de médecin de leur région les services médicalement nécessaires ;
- Universalité, ce qui implique une couverture de tous les résidents ;
- Transférabilité, qui permet une couverture des résidents lorsqu'ils voyagent dans le Canada, et une couverture limitée pour les voyages à l'étranger. Si un canadien déménage dans une autre province, il peut continuer d'utiliser sa carte d'assuré de sa province d'origine pendant 3 mois. Ce délai est considéré comme suffisant pour s'inscrire au régime de sa nouvelle province de résidence ;
- Accessibilité, le régime de province doit fournir à tous les résidents un accès suffisant aux services médicalement nécessaires. Cet accès repose sur les besoins de santé et non sur la capacité à payer.

En matière d'accès aux soins, les provinces et territoires offrent aussi une couverture supplémentaire pour les personnes âgées, les enfants et les bénéficiaires d'aide sociale. Pour ces groupes de personnes, cette couverture supplémentaire permet la prise en charge des coûts liés aux soins de la vue, les soins dentaires, les médicaments sur ordonnance, les services ambulanciers et les soins à domicile. Les personnes qui ne sont pas admissibles à ces prestations paient pour ces services, soit de leur poche, soit via des assurance-maladie privées (59).

## 2. Système de santé québécois (60)

Au Québec, c'est la Régie d'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) qui administre le régime d'assurance maladie. La RAMQ couvre différents services lorsqu'ils sont rendus aux assurés,

sur présentation d'une carte d'assurance maladie valide. Cette prise en charge implique qu'aucun frais ne peut être exigé pour ces services par les professionnels de santé participant au régime. Les éventuels frais supplémentaires, s'ils sont liés aux services couverts, sont également non facturables à l'assuré.

Les services pris en charge par la RAMQ sont :

- Les services médicaux nécessaires sur le plan médical et fournis par un médecin omnipraticien ou un médecin spécialiste. Le tarif est établi selon une entente entre la RAMQ et les représentants de la profession.
- Les services optométriques, qui ne sont pris en charge que pour les moins de 18 ans et les plus de 65 ans ou les détenteurs d'une aide financière. L'optométriste n'est pas un médecin.
- Les services dentaires, dont seuls certains actes sont pris en charge. Pour les moins de 10 ans, la prise en charge est plus large. Cependant, certains services comme le détartrage ne seront pas pris en charge quel que soit l'âge.
- Les services pharmaceutiques, gérés par l'assurance médicament qui couvre plusieurs services en pharmacie, bien que des frais supplémentaires soient possibles.

Certains professionnels exercent en dehors du cadre du régime public, les services ne seront alors pas couverts. Cela concerne entre autres les infirmiers et les kinésithérapeutes, sauf s'ils exercent dans des établissements de santé. Les professionnels de santé peuvent également ne pas participer au régime public, y compris des médecins spécialistes ou omnipraticiens. Ceux-ci n'acceptent pas la rémunération prévue par l'entente et ils déterminent donc eux-mêmes leurs tarifs. Ces frais ne seront pas remboursés.

### 3. Prise en charge des Services pharmaceutiques

Les services pharmaceutiques sont pris en charge par un régime d'assurance médicament, qui peut être public (RAMQ) ou privé. L'affiliation à un régime d'assurance médicament est obligatoire pour tout résident permanent du Québec (61).

Les personnes admissibles au régime public sont les personnes qui n'ont pas accès à un régime privé, les enfants mineurs dont les parents n'ont pas accès à un régime privé, les enfants mineurs en séjour pendant plus de 6 mois, les personnes de 65 ans et plus qui n'adhèrent pas à un régime privé, ainsi que les prestataires d'une aide financière de dernier recours et les détenteurs d'un carnet de réclamation (62).

L'adhésion à un régime privé est obligatoire si la personne y a accès et si elle a moins de 65 ans, à minima pour la couverture des médicaments. Si les enfants et le conjoint n'ont pas déjà adhéré à un autre régime privé, ils seront rattachés au parent qui y a accès.

L'accès au régime privé d'assurance médicament est possible dans le cadre de l'emploi ou de la profession (employeur ou regroupement professionnel comme les syndicats, les associations, les Ordres...), par l'intermédiaire du conjoint ou d'un parent pour les mineurs et/ou étudiants.

Il est possible d'avoir accès à plusieurs régimes privés. C'est le cas lorsque la personne a accès à la fois au régime proposé par son employeur et à celui de son conjoint. La personne peut alors choisir celui qu'elle désire, et en cas de refus de celui de son employeur devra

fournir la preuve qu'elle est couverte par un autre régime privé. Parfois, l'adhésion au régime proposé par l'employeur est une condition d'emploi, il n'y a donc pas de choix possible. (61)

À 65 ans, l'affiliation au régime public d'assurance médicaments est automatique. Toutefois, si l'accès à un régime privé est possible, le choix revient à l'assuré. Il est également possible d'être couvert par les deux régimes : une couverture de base prise en charge par le régime public et une couverture complémentaire prise en charge par le régime privé. Certains régimes privés ne proposent que des couvertures complémentaires, quel que soit l'âge de l'assuré. L'inscription au régime public sera alors obligatoire (62).

#### *a) Services couverts sans frais*

De nombreux services offerts en pharmacie sont couverts sans frais par l'assureur, qu'il soit public ou privé. Ces services sont :

- L'administration d'un médicament afin d'en démontrer l'usage approprié,
- L'administration de certains médicaments en situation d'urgence,
- L'ajustement d'ordonnance pour atteindre les cibles thérapeutiques,
- L'amorce d'une thérapie médicamenteuse (contraception d'urgence orale incluse),
- La demande de consultation d'un autre professionnel de santé,
- La modification de la thérapie médicamenteuse,
- La prescription,
- La prise en charge après hospitalisation,
- La prise en charge en soins palliatifs,
- Le service d'évaluation en vue de prolonger une ordonnance et sa prolongation,
- La substitution thérapeutique d'un médicament,
- La vaccination selon le Programme québécois d'immunisation (63).

#### *b) Services non couverts*

Certains services proposés en pharmacie ne seront pas couverts, tels que la préparation d'un pilulier si cela n'est pas justifié cliniquement, le prélèvement effectué par une infirmière de la pharmacie (une prise de sang par exemple), le test de dépistage du streptocoque A dans le cadre d'une angine ou encore la vaccination d'un voyageur (63).

Certains frais ne sont couverts que par la RAMQ et pas par les assureurs privés. Il s'agit notamment des frais pour opinions pharmaceutiques (détaillées dans la partie Rôles et activités du pharmacien québécois ci-après) ou encore des refus de délivrance, quel qu'en soit le motif.

#### *c) Montant à payer pour les médicaments*

Dans le cadre de la couverture par le régime public, une contribution est demandée à l'assuré lors de la prise en charge des médicaments. Cette contribution sera versée par l'assuré à chaque délivrance jusqu'à la limite mensuelle. Une fois cette limite atteinte, aucun frais supplémentaire ne sera demandé pour la délivrance des médicaments. Le montant de cette contribution est divisé en deux parties :

- Une franchise, dont le montant mensuel est fixé à 22,25 \$, généralement payée pour le mois lors des premiers achats,
- Une part de coassurance, qui correspond à 35 % du coût des médicaments couverts. Cette part s'applique une fois la franchise payée, jusqu'à l'atteinte de la contribution mensuelle maximale.

Les tarifs de cette participation financière de l'assuré sont fixés chaque année au 1<sup>er</sup> Juillet.

Le montant payé par la RAMQ pour chaque ordonnance se calcule donc ainsi :

Coût de l'ordonnance (médicament + honoraires) – contribution de l'assuré (franchise + coassurance) = montant payé par la RAMQ.

Prenons un exemple : un patient se présente à la pharmacie pour la première fois ce mois-ci avec une ordonnance. Le montant total de cette ordonnance est de 60 \$. On déduit d'abord la franchise, puis on calcule la part de coassurance du patient. Le restant sera réglé par la RAMQ.

Coût de l'ordonnance	60 \$
- Franchise (fixe, mensuelle)	- 22,25 \$
= Montant restant à payer	= 37,75 \$
Coassurance appliquée sur le montant restant à payer	Patient : 37,75 x 35 % = 13,21 \$ RAMQ : 37,75 \$ - 13,21 \$ = 24,54 \$

*Tableau 5: Exemple des coûts payés par l'assuré et la RAMQ*

Le montant total ainsi payé par l'assuré est de 35,46 \$.

Si le coût total de l'ordonnance est inférieur à celui de la franchise, le reste de la franchise sera réglé sur les ordonnances suivantes le cas échéant.

Cet exemple ne concerne que les adultes de 18 à 64 ans, les enfants et les personnes ayant 65 ans et plus bénéficiant d'une prise charge différente. En effet, certaines personnes peuvent être couvertes sans frais par la RAMQ, selon certaines conditions. Le tableau suivant présente ces différents cas de figure.

Personnes	Conditions
Personnes détentrices d'un carnet de réclamation	Avoir un carnet valide.
Enfants de personnes assurées par le régime public	<p>S'il a moins de 18 ans, ne pas avoir accès à un régime privé par un emploi étudiant ou autrement.</p> <p>S'il a de 18 à 25 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquenter à temps complet un établissement d'enseignement,</li> <li>- Être sans conjoint,</li> <li>- Être domicilié chez ses parents ou son tuteur,</li> <li>- Ne pas avoir accès à un régime privé.</li> </ul>
Personnes ayant une déficience fonctionnelle	<p>Avoir une déficience visée la Règlement sur le régime général d'assurance maladie,</p> <p>Être sans conjoint,</p> <p>Être domicilié chez ses parents ou son tuteur.</p>
Personne de 65 ans ou plus	Recevoir 94 % et plus du Supplément de revenu garanti maximal (aide permettant un revenu minimum à la retraite).

Tableau 6 : Conditions de couverture sans frais par la RAMQ

(64)

Concernant les régimes privés, ils ont l'obligation d'offrir une couverture de base pour les médicaments, c'est-à-dire qu'ils doivent couvrir au minimum les médicaments couverts par le régime public. Certains régimes privés peuvent en plus couvrir d'autres prestations (soins dentaires, optique...). Chaque personne assurée doit payer une prime à l'assurance, qu'elle consomme des médicaments ou non. Celle-ci est prélevée sur le salaire et est versée directement à l'assurance par l'employeur. De même que pour le régime public, l'assuré contribue au paiement des médicaments au moyen d'une franchise et d'une coassurance. La franchise est un montant fixe payé lors des premiers achats, généralement annuelle. La coassurance est un pourcentage du prix du médicament qui s'applique une fois la franchise payée. Comme pour le régime public, une contribution maximale annuelle est demandée par le régime privé. Celle-ci ne peut dépasser celle demandée par le régime public (61).

#### *d) Conditions de couverture d'un médicament par la RAMQ*

La RAMQ couvre plus de 8000 médicaments. En règle générale, les médicaments seront pris en charge s'ils sont inscrits sur la « Liste des médicaments », qui est régulièrement mise à jour, et prescrits par un professionnel de santé. Pour une prise en charge par la RAMQ, il faudra bien sûr qu'ils soient achetés au Québec auprès d'un pharmacien, et vendus au prix le plus bas (couverture du générique mais pas du princeps). De manière exceptionnelle, un médicament non inscrit peut faire l'objet d'une prise en charge.

Si un patient souhaite prendre le princeps, il devra payer la différence de prix entre le générique et le princeps, en plus de sa contribution. Cependant, le princeps peut être couvert par la RAMQ si l'ordonnance présente la mention « Ne pas Substituer » accompagné d'une justification comme l'allergie ou l'intolérance documentée, ou si la forme pharmaceutique (liquide par exemple) est indispensable pour atteindre les résultats attendus et qu'il n'y a pas de générique sous cette forme inscrit à la Liste des médicaments.

Il existe quelques exceptions, comme la Clozapine et certains immunosuppresseurs, à condition que la mention « Ne pas substituer » figure sur l'ordonnance et que l'initiation du traitement date d'avant le 1<sup>er</sup> juin 2015. Des exceptions existent aussi pour les médicaments biologiques et leurs biosimilaires.

Enfin, la couverture du régime public peut varier dans des situations particulières et sous certaines conditions. C'est le cas par exemple lors d'un achat en dehors du Québec en l'absence de pharmacie de proximité, c'est-à-dire en l'absence de pharmacie québécoise dans un rayon de 32 km, et si la pharmacie a conclu une entente avec la RAMQ. La couverture des médicaments d'exception, des produits antitabac, des Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) et des bandelettes pour lecteur de glycémie est également soumises à des conditions particulières. Par exemple, la prise en charge des produits de sevrage tabagique n'excèdera pas 12 semaines d'affilé par an et par produit, les IPP ne sont couverts que pour 90 jours de traitement par an sauf mention contraire<sup>6</sup>, 200 bandelettes seront prises en charge par an pour un diabétique sans insuline ou traitement à risque d'hypoglycémie (sulfamides), 400 bandelettes si le patient prend un traitement à risque d'hypoglycémie, et 3 000 bandelettes si le patient est sous insuline (65).

#### 4. Formation du pharmacien

L'obtention du diplôme de pharmacien est soumise à la validation d'une formation universitaire de 4 ans, le Doctorat de 1<sup>er</sup> cycle en pharmacie. Cette formation sera accessible après l'obtention d'un Diplôme d'études Collégiales, équivalent du baccalauréat français. Il est cependant recommandé de suivre une formation de 1<sup>er</sup> cycle universitaire, équivalent d'une licence française, pour obtenir des connaissances de bases dans les différents domaines scientifiques abordés au cours de la formation de pharmacien. L'entrée dans le cursus est également conditionnée par un Test d'Évaluation des Compétences Transversales et un questionnaire de motivations et d'intérêts (66).

Au cours de leur formation, les étudiants devront obtenir un certificat d'immatriculation auprès de l'Ordre des Pharmaciens du Québec (OPQ). Après l'obtention de leur diplôme, ils

---

<sup>6</sup> Pour une prise en charge sans limitation de durée, le médecin doit mentionner un code d'indication sur sa prescription, code qui sera transmis par le pharmacien lors de la réclamation.

doivent comme en France s'enregistrer auprès de l'OPQ, qui délivre alors un permis d'exercer. L'obtention du certificat d'immatriculation est obligatoire à la délivrance du permis d'exercer, excepté dans le cas d'un diplôme obtenu en dehors du Québec (67,68).

Un pharmacien diplômé d'une autre province pourra exercer au Québec à condition d'en faire la demande à l'OPQ en vertu de l'entente nationale des ordres professionnels canadiens. Le pharmacien doit remplir le formulaire de demande de mobilité canadienne, payer à l'OPQ les frais d'évaluation de dossier, fournir un certain nombre de documents d'identité, ainsi qu'une preuve de l'obtention d'un diplôme en pharmacie et d'autorisation légale d'exercer la pharmacie dans une autre province signataire de l'accord. Enfin, il devra fournir une lettre de recommandation de son ordre professionnel ainsi qu'une attestation et une description de son expérience de travail en pharmacie. Pour exercer au Québec, le pharmacien doit également maîtriser la langue française et prouver sa réussite au cours « pharmacie : loi et système de soins » ou équivalent, dispensé par la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal (69).

## 5. Rôle et activités du pharmacien québécois

### a) Généralités

Le rôle du pharmacien au Québec est de vérifier le bon usage des médicaments auprès de la population. Pour cela, il travaille en collaboration avec les autres professionnels de santé (médecin, infirmière...) et vérifie ainsi que les médicaments sont adaptés au patient et aux objectifs thérapeutiques.

Le pharmacien peut exercer dans une multitude de milieux : la pharmacie de quartier, les établissements de santé, les groupes de médecine de famille (GMF)... (67).

Au sein d'une pharmacie communautaire, le rôle du pharmacien s'apparente à celui d'un pharmacien d'officine français. Il procède à la vérification de la validité de l'ordonnance et de la qualification du prescripteur. Il s'assure que le traitement prescrit est la meilleure option disponible, que la dose est appropriée, que les précautions particulières sont respectées. Il vérifie l'absence d'interactions ou d'allergie et informe sur le risque d'effets indésirables. Dans le cas où des ajustements seraient nécessaires, il communique avec le prescripteur. Le pharmacien assure également un suivi régulier de l'efficacité du traitement. Ainsi, il pourra adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale, effectuer l'ajustement et le suivi des anticoagulants, ou encore qui réviser la liste des médicaments suite à plusieurs consultations afin d'éviter la prise de traitements inutiles.

Au-delà de la dispensation des médicaments sur ordonnance et des activités qui y sont associées, le pharmacien réalise des consultations afin de répondre aux questions en matière de santé de ses patients et les réfère à un professionnel de santé compétent si nécessaire. Il apporte aussi les conseils nécessaires au bon usage des médicaments disponibles en vente libre (67). Seul le pharmacien peut prescrire un médicament en vente libre d'une liste particulière, lorsqu'aucun diagnostic n'est requis, ou à la suite d'une demande de consultation (68).

Au sein d'un GMF, le pharmacien aura surtout un rôle de vérification comme le pharmacien communautaire. À cela s'ajoute des consultations avec les patients lorsque ceux-ci présentent

un profil complexe (polymédication par exemple) ou encore assurer des séances d'éducation thérapeutique (67).

#### *b) Autour de la délivrance*

Lorsque le patient présente une ordonnance, le pharmacien l'exécute dans sa teneur intégrale (sauf refus de délivrance justifié, par exemple par la sécurité du patient). Cependant, il peut substituer par un autre médicament tant que la DCI reste identique, sauf mention contraire du prescripteur. Il doit alors en informer le patient et l'inscrire dans son dossier (68).

Mais le rôle du pharmacien ne s'arrête pas là. En effet, selon le paragraphe 17 de la section V de la Loi sur la pharmacie, l'exercice de la pharmacie consiste à évaluer et à assurer l'usage approprié des médicaments afin notamment de détecter et de prévenir les problèmes pharmacothérapeutiques. Il consiste également à préparer, conserver et remettre les médicaments dans le but de maintenir la santé, de la rétablir ou d'offrir un soulagement approprié des symptômes (68).

Afin de réaliser au mieux cette fonction, le pharmacien devra évaluer la condition physique et mentale du patient afin de s'assurer de la bonne compréhension et du bon usage du traitement (68). L'évaluation de la condition physique ou mentale passe par l'obtention et l'analyse d'informations subjectives et objectives.

À titre d'exemple d'informations subjectives, le pharmacien s'enquerra auprès du patient de la qualité de son sommeil, son appétit ou sa concentration dans le suivi d'une thérapie du Trouble de Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH), des symptômes d'anxiété dans le cadre d'un sevrage en benzodiazépines, ou encore des habitudes de vie et d'alimentation d'un patient souffrant de constipation. Concernant les informations objectives, le pharmacien les obtiendra au moyen de tests (INR, glycémie et hémoglobine glyquée, résultat de culture et antibiogramme...), de mesures cliniques (tension artérielle, intervalle QT par ECG...) ou encore d'examen physique non invasif (palpation du membre inférieur pour évaluer le signe du godet...) (70). Le seul examen invasif que le pharmacien est autorisé à effectuer est le prélèvement pharyngé afin d'établir la présence ou l'absence d'un streptocoque (68,70). Le recueil de ces informations est facilité par le Dossier Santé Québec, qui regroupe les résultats d'examen ainsi que les historiques de délivrance de médicaments, et est accessible à tous les pharmaciens.

Cette évaluation ne consiste en rien à établir un diagnostic, mais permettra une meilleure surveillance de la thérapie et facilitera le processus décisionnel du pharmacien dans le cadre de toutes les activités du pharmacien, que ce soit la délivrance ou d'autres fonctions détaillées plus loin (70).

Le pharmacien exerce également un rôle de surveillance de l'efficacité du traitement. À cette fin, il peut demander la réalisation d'analyses biologiques et de différents tests effectués en laboratoire. Il deviendra alors entièrement responsable du suivi qui s'en suivra jusqu'à la prochaine consultation du médecin référent. Avant de prescrire le test, le pharmacien s'assurera qu'il ne dispose pas déjà d'un résultat similaire à celui recherché dans le Dossier

Santé Québec. Il transmettra l'information au professionnel de santé effectuant le suivi du patient s'il le juge pertinent (68,70).

Dans le cas où le pharmacien détecterait une potentielle insuffisance dans la prise en charge du patient, il pourra en informer le prescripteur au moyen d'une opinion pharmaceutique. Cela lui permettra par exemple de suggérer l'ajout d'un médicament qu'il ne lui est pas possible d'ajouter lui-même selon la loi. À titre d'exemple, le pharmacien pourra *via* l'opinion pharmaceutique suggérer l'ajout d'un bronchodilatateur muscarinique pour un patient atteint de BPCO, traité uniquement par bêta-2 mimétiques à longue durée d'action et utilisant fréquemment un bêta-2 mimétique à action rapide.

#### *c) Ajustement et modification des ordonnances*

Afin d'assurer la meilleure prise en charge médicamenteuse possible, le pharmacien est autorisé à amorcer, ajuster, ou cesser une thérapie médicamenteuse. Il est également autorisé à substituer un médicament par un autre en cas de rupture d'approvisionnement, de difficultés d'administration, de risque pour la sécurité du patient ou encore en cas de retrait du marché canadien. Afin d'éviter une interruption de traitement, il a la possibilité de prolonger une ordonnance, dans la limite de la durée de validité de l'ordonnance initiale et dans la limite de 1 an.

#### *Amorcer une thérapie*

Le pharmacien est autorisé à amorcer une thérapie médicamenteuse, suite à l'évaluation de la condition physique ou mentale, en prescrivant un ou plusieurs médicaments dont la liste est établie dans les annexes I à III du *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments*. Il peut également prescrire des médicaments hors annexe, pour peu que cette prescription s'appuie sur des données probantes. Il n'est toutefois pas possible de prescrire des substances désignées (comme les stupéfiants).

L'amorce d'une thérapie peut se faire dans différentes situations. La première s'effectue dans le cadre du traitement d'une condition mineure déterminée par règlement, pour laquelle une thérapie a déjà été prescrite. Lors du constat par le pharmacien d'un nouvel épisode de cette même condition mineure, il pourra prescrire un traitement d'une puissance égale ou inférieure à celui précédemment utilisé, toute en appuyant sa prescription sur des données probantes. La seule condition pour l'amorce d'une thérapie dans cette situation est que la dernière ordonnance établie par le prescripteur initial, c'est-à-dire autre professionnel qu'un pharmacien, date de moins de 5 ans, ou de moins de 2 ans dans 3 conditions. Les pathologies concernées ainsi que le nombre d'années maximales écoulées depuis la prescription initiale sont recensés dans le tableau suivant.

Nombre d'années depuis la dernière ordonnance	Pathologie
2 ans	Candidose orale Dysménorrhée primaire Hémorroïdes
5 ans	Acné mineure sans nodule ni pustule Aphtes buccaux Candidose cutanée Candidose orale secondaire à l'inhalation de corticostéroïdes Conjonctivite allergique Dermatite atopique traitée par dermocorticoïdes de puissance modérée ou inférieure Erythème fessier Herpès labial Infection urinaire chez la femme si au plus un traitement dans les 6 derniers mois et au plus deux traitements dans les 12 derniers mois Rhinite allergique Vaginite à levure

Tableau 7 : Pathologies et conditions pour lesquelles elles sont éligibles à l'amorce thérapeutique par le pharmacien québécois

Avant de prescrire, le pharmacien devra s'assurer de l'absence de signaux d'alarme, puis informer le prescripteur initial. Cette action devra être inscrite sur un document qui sera remis au patient (70,71).

L'amorce d'une thérapie médicamenteuse est également possible à des fins de préventions ou de traitement d'autres problèmes de santé déterminé par règlement. La condition d'une ordonnance établie précédemment n'est ici plus nécessaire. Le pharmacien pourra donc, par exemple, prescrire des médicaments dans le cadre d'un sevrage tabagique, de la vaccination, de la contraception hormonale pour une durée initiale de 6 mois maximum, du traitement de la diarrhée du voyageur (antibiotique destiné à l'automédication durant le voyage), ou encore de la dermatite de contact allergique nécessitant un traitement par dermocorticoïde de puissance légère à modérée. Le pharmacien a également la possibilité de prescrire la prophylaxie contre le paludisme, la prophylaxie post-exposition accidentelle au VIH (diriger vers un médecin dans les 72h si possible après initiation du traitement et remise au patient d'un formulaire justifiant la mise en place du traitement), ou encore la prophylaxie antibiotique en cas de piqûre de tique (maladie de Lyme). Dans ces différents cas, l'information ne sera transmise au professionnel responsable du suivi clinique que si le pharmacien le juge utile (70) .

Toujours dans un cadre préventif, le pharmacien pourra prescrire des vaccins selon les recommandations du Protocole d'immunisation du Québec, à condition d'avoir réussi les formations nécessaires. Ce protocole prévoit une possibilité de prescription et d'administration de vaccins aux enfants de plus de 6 ans et aux adultes. À titre exceptionnel et en raison de la pandémie de COVID-19, la vaccination antigrippale est également ouverte aux enfants de moins de 6 ans en pharmacie (63,70).

Le pharmacien pourra également prescrire un traitement antiviral en cas de symptômes de zona, sauf si ceux-ci sont localisés au niveau de la tête, ou en cas de symptômes de grippe avec risque de complications. Le patient sera orienté vers son médecin dans les 72h suivant l'instauration du traitement dans le cas du zona, et dans les 48h si son état évolue défavorablement suite à l'instauration du traitement dans le cas de la grippe. Un formulaire sera également remis au patient dans ce cas (70,71).

Enfin, le pharmacien pourra prescrire des médicaments afin de traiter des conditions en autosoins à l'aide de médicaments en vente libre, médicaments inscrits aux annexes II et III du *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments*. Cela inclut la prescription de fournitures et équipements lorsqu'ils sont nécessaires au suivi de l'usage approprié des médicaments. Par exemple, un diabétique a besoin, en plus de son insuline, d'aiguilles pour administrer l'insuline, d'un lecteur de glycémie et de bandelettes pour son contrôle (70).

Dans tous les cas, le pharmacien doit s'abstenir de prescrire et orienter le patient vers le professionnel de santé approprié en cas de récurrence ou de persistance de la pathologie suite à sa première prescription. Il le fera également en cas de symptômes suggérant une maladie chronique non diagnostiquée, laissant supposer une atteinte organique ou en cas de réaction inhabituelle au médicament prescrit (70,71).

#### Modifier une thérapie

La modification des ordonnances par le pharmacien ne doit être effectuée qu'à des fins de sécurité du patient et/ou d'efficacité de la thérapie. Il est permis au pharmacien de modifier la forme pharmaceutique, la posologie, la concentration, la dose, la voie d'administration, la durée du traitement ou encore la quantité prescrite. Le pharmacien peut également cesser l'utilisation d'un médicament s'il le juge nécessaire. Cela permet notamment au pharmacien :

- De mieux gérer les effets indésirables d'un médicament,
- D'éviter les interactions médicamenteuses,
- De prévenir la défaillance d'un organe,
- D'adapter la posologie à la fonction rénale ou hépatique
- De corriger une erreur manifeste de dosage,
- D'assurer l'atteinte des cibles thérapeutiques comme l'INR, la glycémie, la tension artérielle, le contrôle de la douleur...

Le pharmacien rédige alors une nouvelle ordonnance. Il devra informer le professionnel de santé à l'origine de la prescription s'il modifie la voie d'administration ou le dosage. En ce qui concerne les autres modifications, il n'informerait le prescripteur que s'il le juge nécessaire.

L'ordonnance doit permettre d'identifier le pharmacien (nom, adresse, numéro de téléphone, numéro d'inscription à l'ordre) ainsi que les informations relatives au patient. L'ordonnance doit être datée et signée. La prescription se fera avec le nom intégral du médicament, son dosage, sa forme, sa voie d'administration, sa posologie ainsi que la durée prescrite. Le motif de l'ordonnance doit être inscrit. En cas de prolongation ou d'ajustement, il doit mentionner toute interdiction figurant sur l'ordonnance initiale (72).

### Prolongation d'ordonnance

La prolongation d'une ordonnance est possible dès lors qu'elle est émise par tout professionnel de santé habilité à prescrire au Canada, dans la mesure il pourrait émettre la même ordonnance s'il exerçait au Québec. Il n'est pas nécessaire que la thérapie soit utilisée de façon continue pourvu que la condition soit chronique : une ordonnance pour le traitement épisodique des migraines pourra par exemple être prolongée. Cependant, l'ordonnance ne pourra pas être prolongée pour une durée supérieure à la durée de validité de l'ordonnance initiale, et jamais au-delà d'une année. Il faudra recommander au patient de consulter son médecin pour le suivi dans les meilleurs délais (70).

### Substitution d'un médicament

La substitution d'un médicament peut s'effectuer en cas de rupture d'approvisionnement (il faudra alors rester dans la même famille de médicaments), lorsque le médicament prescrit présente un problème relatif à son administration (un médicament qui ne peut pas être écrasé par un qui peut l'être chez un patient présentant une dysphagie), ou lorsque le médicament prescrit présente un risque pour la sécurité du patient. Dans ce dernier cas, il peut s'agir par exemple d'un patient se présentant avec une ordonnance pour une antibiothérapie devant être débutée rapidement, mais qui présente une allergie à l'antibiotique prescrit. Si le médecin est injoignable, le pharmacien pourra substituer par un autre antibiotique dans le respect des recommandations actuelles (70).

### Administration d'un médicament

L'administration d'un médicament est possible quelle que soit la voie d'administration excepté la voie intraveineuse. Elle a pour but de démontrer l'usage approprié du médicament au patient, de vacciner ou de traiter une situation d'urgence. Une formation délivrée par l'ordre des pharmaciens est cependant nécessaire pour pouvoir administrer des médicaments à un patient. Dans le cas de la vaccination, l'inscription au registre provincial des vaccinations des informations relatives au vaccin administré est obligatoire dans les 2 jours ouvrés suivant l'acte (68,70).

## 6. Recommandations québécoises pour la prise en charge de la cystite simple

Le traitement de première intention d'une cystite repose sur trois antibiotiques : le cotrimoxazole, la nitrofurantoïne ou la fosfomycine, qui a été réintroduit en 2018 sur le marché canadien.

Le cotrimoxazole à un dosage de 160 mg/800 mg sera utilisé à raison de un comprimé deux fois par jour pendant 3 jours.

La nitrofurantoïne sera utilisée à raison de 100 mg deux fois par jour pendant 5 jours.

La fosfomycine sera utilisée en dose unique de 3 g (73,74).

Les quinolones sont à éviter en première ligne selon les recommandations du comité de pharmacologie, en raison des risques associés à l'utilisation de cette classe d'antibiotique, jugés plus importants que les bénéfices dans le traitement de la cystite non-complicquée par

la Food and Drug Administration américaine. De plus, cela permet de limiter l'émergence de résistance bactérienne aux quinolones et l'acquisition du *Clostridium difficile* (73,74).

La culture d'urine au cours d'un premier épisode n'est pas recommandée. En revanche, une culture antérieure pourra influencer le choix de la thérapie (73).

### III. Japon

#### 1. Un peu d'histoire

Traditionnellement, les médecins japonais prescrivait et délivraient les médicaments. Avec l'ouverture du Japon au reste du monde, la médecine occidentale s'est peu à peu importée dans le pays. En 1884, le gouvernement adopte la première Loi Médicale (*Isei*) qui légifère sur la pratique de la médecine occidentale au Japon. Le gouvernement japonais affiche ainsi sa volonté de calquer son système de santé sur celui des occidentaux, avec entre autres la séparation de la prescription et de la dispensation.

Cependant, la médecine occidentale, bien que jugée efficace par tous dans le pays, peine à s'implanter face à plus de 1 000 ans de traditions. Il n'y a ainsi que 1,4 % de praticiens pratiquant la médecine occidentale en 1884. De plus, ceux-ci souffrent de la concurrence de leurs confrères qui exercent la médecine traditionnelle et délivrent eux-mêmes les médicaments : il est plus facile pour les patients d'avoir le diagnostic et le traitement au même endroit. Ainsi, la séparation entre prescription et dispensation est abolie trois ans plus tard, en 1887 et malgré les protestations des pharmaciens, afin de permettre l'implantation de la médecine occidentale.

Ce n'est qu'après la Seconde Guerre Mondiale et l'occupation du Japon par les Alliés que cette séparation sera à nouveau décrétée par le gouvernement. Malgré cela, il faudra attendre quelques décennies avant que celle-ci soit réellement effective, et elle n'est toujours pas totale. En effet, seulement 12 % des prescriptions sont délivrées en pharmacie communautaire en 1990, et 54 % en 2005 (75).

Cela s'explique notamment par le fait qu'il y a peu de médecins indépendants (34% environ). Lorsqu'il a besoin de soins, le patient se rend généralement dans les hôpitaux publics ou les cliniques, qui ont souvent un service de dispensation des médicaments, ou une pharmacie attenante (76).

Les officines, appelées *Yakkyoku* (薬局), ainsi que le rôle du pharmacien qui y exerce, sont donc différents de leur homologue français. Le système de financement possède également ses particularités, que nous allons développer dans un premier temps avant d'évoquer le pharmacien et les officines japonais.

#### 2. Système de santé

Le système de santé japonais est constitué de trois acteurs : le patient, l'offre de soin et l'assurance maladie (77). Cette dernière est, en principe, obligatoire pour tous les résidents japonais. Il existe trois régimes principaux d'assurance maladie : le *Society-Managed Health Insurance system* (SMHI), le *Government-Managed Health Insurance system* (GMHI) et le *National Health Insurance* (NHI).

Le SMHI est le système d'assurance maladie des employés. En pratique, une grande entreprise a l'obligation de fournir une assurance maladie à tous ses employés et leurs ayants-droits. L'ensemble de ce système regroupe différents fonds d'assurance, qui sont chacun gérés individuellement. Ils doivent cependant répondre aux exigences requises par le *Health Insurance Act*, texte législatif qui régule les différentes assurances maladies.

Le GMHI est supervisé par le gouvernement et couvre les employés des entreprises de moyenne et petite taille et leurs ayants-droits.

Le NHI couvre les travailleurs indépendants et les personnes non-éligibles au SMHI ou GMHI (retraités, sans emploi, étudiants, expatriés...). Ce système est géré par les autorités locales, municipales ou préfectorales. Les cotisations sont ici basées sur le revenu. Les assurances sont financées par les cotisations et par des subventions du gouvernement *via* les différents impôts et taxes, à l'exception des fonds d'assurance du SMHI (75).

L'offre de soins est répartie entre les hôpitaux, les professionnels libéraux et les cliniques, qui offrent un intermédiaire entre les deux. Une clinique japonaise ressemble à un cabinet médical français. Il s'agit d'un regroupement de médecins de différentes spécialités et disposant de quelques lits d'hospitalisation.

L'offre de soins est également divisée entre public et privé. Dans l'offre publique, les tarifs sont fixés selon une nomenclature très précise, révisée tous les deux ans par une négociation entre les fédérations d'assureurs, les associations professionnelles et les associations de consommateurs. Cette nomenclature fixe également le prix des médicaments. Cette rémunération à l'acte permet au gouvernement de modifier les pratiques des professionnels, en augmentant par exemple la rémunération d'un acte (75,76).

Lorsque le patient a besoin de soins, il consulte le professionnel de santé de son choix. À l'issue de la consultation, il règle une partie de la facture, entre 10 et 30 % selon son âge. Le montant restant est réglé par l'assurance maladie, pour laquelle le patient cotise tous les mois (77). La relation entre le patient et le médecin était traditionnellement paternaliste : les patients laissaient les décisions aux médecins, et s'impliquaient très peu dans la stratégie de soins. Cette situation tend tout de même à évoluer depuis les années 2000, avec l'introduction des notions de consentement éclairé et de décision partagée (75).

### 3. Pharmacien japonais

La formation du pharmacien japonais se déroule à l'université et dure 6 ans. Une fois la formation terminée, il faut obtenir une licence délivrée par le Ministère de la santé, du Travail et du Bien-être. Celle-ci ne sera délivrée qu'après la réussite à l'examen national pour les pharmaciens, organisé une fois par an et accessible à toute personne ayant validé les 6 ans de formation au Japon, ou ayant validé une formation estimée équivalente par le ministère dans un pays étranger (75,78).

Le rôle du pharmacien, selon la loi, est de contribuer à l'amélioration et à la promotion de la santé publique en gérant la dispensation, l'approvisionnement en médicaments et autres activités pharmaceutiques et de veiller à la bonne santé de la population. Le plus important reste l'accompagnement à la délivrance et au bon usage des médicaments, qu'ils soient sur ordonnance ou en libre accès (79).

Depuis 2016, le rôle de « pharmacien de famille » s'est développé. C'est un pharmacien référent qui aura connaissance de tous les traitements du patient, sur ordonnance comme en libre accès, et qui pourra conseiller sur toute question relative à sa santé et à l'usage de ses médicaments. Avoir un pharmacien de famille permet également de recenser plus facilement les effets indésirables ainsi que les interactions et incompatibilités. La mise en place du système de pharmacien/pharmacie de famille s'accompagne également d'une disponibilité 24 heures sur 24 par téléphone. Ainsi, si le patient a besoin d'un conseil, de médicaments la nuit ou les jours fériés, ou encore si un patient ne peut pas se déplacer (personnes âgées notamment), le pharmacien reste joignable et peut accompagner le patient. Il assure également des services à domicile. Le pharmacien de famille possède également un rôle de correspondant avec le prescripteur : il vérifie la prescription et demande des informations supplémentaires ou émet des suggestions au prescripteur si nécessaire. Il travaille ainsi en relation avec les autres professionnels de santé (79).

Pour être pharmacien de famille, le pharmacien doit disposer d'une expérience professionnelle d'au moins 3 ans et travailler 32h ou plus au sein de la même pharmacie depuis au moins 1 an. Il est désigné par le patient via un document signé par les deux parties (79).

#### 4. Classification des médicaments

Selon la législation japonaise, les médicaments sont définis comme des substances listées à la pharmacopée japonaise, et sont distingués en deux catégories : les médicaments sur ordonnance (rédigée par un médecin, un dentiste ou en vétérinaire) et les médicaments en libre accès, ou *Over-The-Counter* (OTC).

Les médicaments sur ordonnance sont considérés comme des substances ne pouvant être efficaces et utilisées en toute sécurité qu'après la consultation d'un médecin. Ils requièrent un suivi médical périodique pour éviter les effets indésirables sévères. Les substances pouvant faire l'objet d'un usage détourné sont également classées parmi les médicaments sur ordonnance( 80).

Les médicaments sans ordonnance au Japon sont classés en 3 catégories, en fonction de leur niveau de dangerosité et des effets indésirables.

La classe 1 est la plus dangereuse. Ce sont des médicaments dont les effets indésirables, potentiellement graves, peuvent interférer avec la vie quotidienne. Ils ne peuvent être obtenus qu'auprès d'un pharmacien qui devra obligatoirement associer des conseils de bon usage sous forme écrite. La vente en ligne de ces médicaments est impossible.

La classe 2 présente moins de risques d'effets indésirables, bien que ceux-ci puissent interférer avec la vie quotidienne. Elle regroupe tout médicament susceptible de provoquer

des effets indésirables qui ne sont pas inclus dans la classe 1. Les médicaments de cette classe peuvent être délivrés par un pharmacien ou un vendeur certifié. Des conseils de bon usage doivent également être associés à la délivrance

Enfin, la classe 3 regroupe les médicaments OTC qui peuvent être délivrés par un pharmacien ou un vendeur certifié et qui n'ont pas ou peu d'effets indésirables. Ce sont souvent des vitamines.

En plus de ces trois catégories, il existe une catégorie intermédiaire entre les médicaments sur ordonnance et les médicaments OTC : les médicaments *requiring-guidance*, ou médicaments *behind-the-counter*. Ce sont souvent des médicaments qui sont passés de prescription obligatoire à OTC, et pour lesquels les risques liés à une utilisation OTC ne sont pas encore étudiés et définis. Une attention toute particulière doit donc être portée au moment de la délivrance (80,81).

## 5. Les *Yakkyoku*

Le terme de *Yakkyoku*, traduction japonaise de la pharmacie de ville, désigne deux types de commerces. Le premier correspond à l'idée que nous nous faisons d'une officine, c'est-à-dire un lieu dédié aux produits de santé. Le second ressemble plus à un drugstore, où seront vendus des médicaments entre autres articles variés.

Une pharmacie ne peut pas être ouverte sans l'obtention d'une licence délivrée par la préfecture (ou autre autorité territoriale compétente). Le propriétaire de la pharmacie n'est pas forcément un pharmacien ; il a alors l'obligation d'engager un pharmacien.

La vente de médicament n'est possible que dans une pharmacie ou dans un magasin ayant obtenu une licence autorisant la vente de médicament. Cette licence est délivrée par les autorités préfectorales pour une durée de 6 ans et doit donc être renouvelée tous les 6 ans. Il existe trois licences, différenciées par le type de vente et le type de médicament qui est vendu :

- Vente en magasin avec laquelle ne seront vendus que des médicaments OTC. L'obtention de cette licence nécessite la présence d'un pharmacien et/ou d'un vendeur agréé selon la classe des médicaments commercialisés. Si le propriétaire du magasin n'est pas un pharmacien ou un vendeur agréé, il doit en engager un pour la gestion du secteur pharmaceutique du magasin.
  - Vente à domicile, qui est un type de vente particulier, propre au Japon. Une entreprise ou un foyer familial peut disposer d'une boîte à pharmacie, remplie de médicaments en libre accès dont la conservation et la stabilité sont élevées. Un pharmacien ou un vendeur agréé se rend périodiquement dans les lieux disposant de ces boîtes. Il fait alors l'inventaire, ajoute les médicaments qui pourraient manquer et demande le paiement de ce qui a été utilisé. Il explique également les différents médicaments présents et s'assure leur bon usage.
  - Vente en gros, équivalent de nos grossistes.
- (80)

## 6. Recommandations japonaises pour la prise en charge de la cystite simple (82)

La Japanese Association for Infectious Disease/Japanese Society of Chemotherapy (JAID/JSC) différencie deux groupes de patientes : les femmes ménopausées et les femmes non ménopausées.

Chez les femmes non ménopausées, les bactéries à Gram + comme *Staphylococcus saprophyticus* sont fréquemment isolées. De plus, les bactéries à Gram – comme *E. coli* sont sensibles dans 90 % des cas ou plus aux pénicillines associées aux inhibiteurs de bêta-lactamase, aux céphalosporines ou aux fluoroquinolones. De ce fait, la JAID/JSC recommande d'utiliser les fluoroquinolones en première intention quand la bactérie impliquée n'est pas connue ou si c'est une bactérie à Gram +. Dans le cas où l'infection est causée par un bacille Gram –, la JAID/JSC recommande une pénicilline associée à un inhibiteur de bêta-lactamase ou une céphalosporine. Ainsi, on retrouve en première intention :

- Lévofloxacine 500 mg, une fois par jour pendant 3 jours,
- Ciprofloxacine 200 mg, deux à trois fois par jour pendant 3 jours,
- Tosufloxacine 150 mg, deux fois par jour pendant 3 jours.

En deuxième intention sont citées différentes céphalosporines, et la fosfomycine (à une dose de 1 g trois fois par jour pendant 2 jours) et le faropénème dans le cas où une bactérie produisant une bêta-lactamase à spectre élargi est suspectée ou détectée.

Chez les femmes ménopausées, les bactéries à Gram + sont beaucoup plus rares et les *E. coli* isolées sont fréquemment résistantes aux fluoroquinolones (18 %). De ce fait, l'association recommande l'utilisation de pénicilline associée à un inhibiteur de bêta-lactamase ou de céphalosporines en première intention, et de n'utiliser les fluoroquinolones que dans les cas d'infection à Gram + documentée. La fosfomycine reste ici aussi utilisée uniquement en cas d'infection suspectée ou documentée à bactéries produisant une bêta-lactamase à spectre élargi.

Ces recommandations, très différentes des recommandations européennes, canadiennes, ou même de l'OMS, se justifient probablement par l'implication plus fréquente de *S. saprophyticus*, espèce naturellement résistante à la fosfomycine (11). En revanche, le fait que les femmes ménopausées soient plus souvent infectées par des souches d'*E. coli* résistantes aux fluoroquinolones est attendu. En effet, celles-ci sont utilisées en première intention dans le traitement d'une infection fréquente, or le développement de résistances contre cette famille d'antibiotique est rapide. Il semble donc normal qu'*E. coli*, présente dans la flore intestinale et probablement régulièrement exposée aux fluoroquinolones dans la vie d'une femme, acquière une résistance. De plus, la résistance plasmidique à la fosfomycine a initialement été découverte au Japon (18), ce qui pourrait expliquer une moindre utilisation de cet antibiotique. Le chauvinisme, lié au fait que les japonais soient à l'origine de la découverte de la norfloxacine, est également une autre explication à l'utilisation des fluoroquinolones. Enfin, il est possible que les japonais utilisent une stratégie de mise en réserve des pénicillines, afin de diminuer la pression de sélection et donc la prévalence des

résistances, ou pour les réserver aux infections ne pouvant être traitées que par cette classe, comme nous le faisons pour les fluoroquinolones en Europe.

#### IV. Amérique latine (83)

Pour la réalisation de sa thèse, une étudiante en pharmacie a exploré les modalités de délivrance d'antibiotiques sans prescription dans trois pays d'Amérique Latine : le Pérou, la Bolivie et l'Argentine. Elle s'est rendue dans des pharmacies de ces trois pays en 2015 en décrivant des symptômes de cystite simple (mictions impérieuses, brûlures mictionnelles) et demandait un antibiotique sans ordonnance. Après un entretien avec le professionnel de santé, elle remplissait un questionnaire pour collecter les informations obtenues : caractérisation de la personne l'ayant conseillée, caractérisation de la pharmacie, traitement proposé en première intention, si l'insistance permettait d'obtenir un antibiotique, l'antibiotique délivré, les conseils associés (règles hygiéno-diététiques, posologie, durée de traitement, allergies, grossesse...). Elle a ainsi visité 16 pharmacies en Argentine, 10 pharmacies en Bolivie et 10 pharmacies au Pérou.

En Argentine, un antibiotique (une fluoroquinolone) lui a été délivré dans 11 pharmacies, dont 3 ont formulé des recommandations ou des questions vis-à-vis du traitement (grossesse, allergie, nécessité de boire beaucoup d'eau). Le rappel de la posologie était spontané dans toutes les pharmacies. Les 5 pharmacies restantes ont refusé de délivrer un antibiotique sans ordonnance, même après insistance, et 3 ont proposé un traitement alternatif non disponible en France (Mictasol bleu, retiré du marché en 2006). Il n'y avait pas de différences significatives en termes de milieux socio-économiques.

En Bolivie, les 10 pharmacies ont délivré un antibiotique, majoritairement une fluoroquinolone. Aucune pharmacie n'a formulé de recommandations ou de conseils vis-à-vis de la prise d'antibiotique. Une seule a interrogé sur la possible présence de fièvre.

Au Pérou, 8 pharmacies ont délivré un antibiotique, là aussi une fluoroquinolone, dont deux ont interrogé sur la possibilité d'allergie et une a fait des rappels de règles hygiéno-diététiques. Les deux pharmacies ayant refusé de délivrer ont interrogé sur la présence de fièvre.

Ainsi, malgré la réglementation dans chacun de ces pays qui impose une prescription, la délivrance d'antibiotique sur demande est très aisée. De plus, cette délivrance n'était pas en accord avec les recommandations de l'époque (cotrimoxazole en première intention en Argentine par exemple). Peu ou pas de conseils étaient associés et la recherche de symptômes de gravité ou de critères de risque de complication était également rare. Les raisons évoquées étaient diverses :

- Manque d'information et de sensibilisation sur l'antibiorésistance et le bon usage des antibiotiques,
- Délivrance pour raison économique puisque l'antibiotique est plus cher que l'antalgique simple,
- Automédication très répandue, notamment en Bolivie, y compris par antibiothérapie, en raison du faible niveau d'accès aux soins,
- Biais de l'étude car la demande provenait d'une jeune femme étrangère, dans des zones touristiques.

Au final, dans des pays où le niveau d'accès aux soins est plus restreint, et de ce fait l'automédication plus fréquente, la délivrance d'antibiotique semble banalisée, et ce malgré les différentes campagnes de sensibilisation au bon usage des antibiotiques.

## Partie III : Questionnaire autour de la prise en charge de la cystite simple

### I. Introduction

Nous avons choisi d'étudier les aspects pratiques de la prise en charge de la cystite par les pharmaciens à partir de questionnaires adressés aux professionnels de la pharmacie. Nous avons ciblé les pays d'intérêt suivants : France, Royaume-Uni, Canada et Japon. Nous avons choisi la France afin d'avoir une base de comparaison, le Royaume-Uni et le Canada car les pharmaciens ont des fonctions différentes et ce sont deux pays qui innove beaucoup en matière de santé publique, et le Japon car c'est un pays réputé pour la santé et la longévité de sa population et dont le système de santé est rarement évoqué à la faculté. Le questionnaire a été construit puis traduits dans les différentes langues avant diffusion.

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer les aspects pratiques de la prise en charge des cystites en France. Parmi les objectifs secondaires, nous avons souhaité étudier les éventuelles différences de prise en charge entre la France et les autres pays, afin notamment d'y trouver une source d'amélioration de la prise en charge française des patients. Ensuite, ce questionnaire devrait permettre d'évaluer s'il existe des différences de pratique entre les milieux urbains et ruraux, en France comme ailleurs. Enfin, un dernier objectif est d'évaluer l'état des connaissances des professionnels de la pharmacie autour de la prise en charge de la cystite simple.

Etant donné que la cystite simple est une infection fréquente, nous formulons l'hypothèse que les critères de gravité, de risque de complication, les stratégies thérapeutiques ou encore les mesures hygiéno-diététiques sont bien connues des professionnels de la pharmacie.

### II. Matériel et méthodes

L'élaboration du questionnaire s'est déroulée au cours de la fin de l'année 2020 jusqu'au début de l'année 2021. Il a d'abord été élaboré en français, puis traduit en anglais et enfin en japonais par ma sœur, Mlle Camille LOYER, alors étudiante en licence de japonais, avec la participation d'une de ses enseignantes.

Au cours du processus de réalisation du questionnaire, j'ai consulté mon directeur de thèse ainsi que mes amies étudiantes en pharmacie afin d'organiser les questions, d'évaluer le temps nécessaire à la réponse, ainsi que la pertinence des questions.

Le questionnaire se divise ainsi en trois parties. La première est destinée à recueillir quelques informations de base sur le système de santé du pays concerné. La deuxième partie permet d'obtenir des informations sur le lieu et le mode d'exercice du professionnel répondant au questionnaire, afin d'établir d'éventuelles différences (par exemple, entre un exercice rural et un exercice urbain). Enfin, une troisième partie se concentre sur la prise en charge de la cystite elle-même. Elle cherche à définir quels sont les antibiotiques préférentiellement utilisés dans cette pathologie, et quels sont les habitudes de conseils associés et de prise en charge à l'officine.

Après avoir finalisé le questionnaire en français, je l'ai traduit en anglais (voir Annexe 3). Afin d'éviter une mauvaise compréhension de la part de nos confrères anglophones, j'ai

sollicité une relecture par ma tante, professeure d'anglais et de français à l'université. Une fois la traduction validée, j'ai diffusé le questionnaire sous forme de Google Forms sur les réseaux sociaux, et notamment sur Facebook sur ma page ainsi que sur la page d'un groupe de pharmacien français (Pharma Cool) le 31 janvier 2021. J'ai également demandé à mon entourage ayant voyagé à l'étranger de diffuser le questionnaire, ainsi qu'à ma tante qui a des contacts au Canada et à mon contact en Angleterre. Mon directeur de thèse a également sollicité plusieurs de ses contacts pharmaciens à l'étranger.

Concernant la version japonaise (voir Annexe 4), celle-ci a été diffusée par les contacts de ma sœur au Japon, ainsi que sur des groupes de réseaux sociaux autour du Japon aux mêmes dates.

J'ai ensuite décidé de rechercher des groupes de pharmaciens anglophones sur Facebook, afin de diffuser directement aux concernés le questionnaire. Un premier post a été fait le 18 février 2021, puis une relance le 16 août 2021 sur trois groupes différents (*Pharmacist UK, The Pharmacist et Pharmacist !!!!*).

Enfin, estimant judicieux de comparer les réponses de nos confrères étrangers et français, une version française adaptée, c'est-à-dire sans la première partie sur le système de santé, a été diffusée sur Pharma Cool le 9 septembre 2021. Une relance a été faite le 7 octobre 2021 et une publication a été ajoutée sur le groupe de ma promotion. Je me suis également rendue dans des pharmacies toulousaines avec les questionnaires imprimés afin d'augmenter la taille de l'échantillon.

Les réponses aux différentes versions du questionnaire ont été clôturées le 31 octobre 2021.

### III. Résultats

#### 1. Analyse des réponses obtenues en France

La version française du questionnaire a permis d'obtenir un total de 47 réponses. Les caractéristiques de l'échantillon sont détaillées dans le Tableau 8. Le questionnaire était destiné à toute personne travaillant en pharmacie, quel que soit son statut : pharmacien, préparateur, étudiant... Les femmes ont plus répondu que les hommes.

	Pharmacien n (%)	Préparateur n (%)	Etudiant n (%)	Pas de réponses n (%)	Total
Homme	4 (8,5 %)	0	0	0	4 (8,5 %)
Femme	26 (55 %)	12 (25,5 %)	2 (4 %)	3 (6 %)	43 (91,5 %)
Total	30 (63,5 %)	12 (25,5 %)	2(4 %)	3 (6 %)	47 (100 %)

Tableau 8 : Caractéristiques de l'échantillon

Une comparaison entre les différentes réponses concernant les critères de gravité et de risque de complication de la cystite a été faite en fonction du statut des participants. Sont ainsi comparés les pharmaciens, les préparateurs et les étudiants. Les résultats sont présentés dans le Tableau 9.

	Pharmacien n=30	Préparateur n=12	Etudiant n=2	NC n=3	Total n=47
Sexe masculin	24 (80 %)	6 (50 %)	2 (100 %)	2 (66 %)	34 (72 %)
Diabète	21 (70 %)	6 (50 %)	1 (50 %)	1 (33 %)	29 (62 %)
Grossesse	28 (93 %)	12 (100 %)	2 (100 %)	3 (100 %)	45 (96 %)
Enfant	24 (80 %)	10 (83 %)	2 (100 %)	2 (66 %)	38 (81%)
Prise récente d'antibiotique, quel que soit la raison	14 (47 %)	2 (17 %)	2 (100 %)	2 (66 %)	20 (43 %)
Hématurie	24 (80 %)	10 (83 %)	2 (100 %)	3 (100 %)	39 (83%)
Fièvre	30 (100 %)	12 (100 %)	2 (100 %)	3 (100 %)	47 (100 %)
Douleurs dans les fosses lombaires	29 (97 %)	11 (92 %)	2 (100 %)	3 (100 %)	45 (96 %)
Pyurie	16 (53 %)	8 (67 %)	2 (100 %)	1 (33 %)	27 (57 %)
Anomalie(s) de l'arbre urinaire	30 (100 %)	7 (58 %)	2 (100 %)	2 (67 %)	41 (87 %)

Tableau 9 : Comparaison des réponses autour des critères d'orientation vers un médecin devant un tableau de cystite selon les caractéristiques du patient et les symptômes présentés

Pour rappel, les facteurs de risques de complication d'une cystite simple chez l'adulte sont le sexe masculin, la grossesse, la personne âgée dite fragile, la présence d'une anomalie organique ou fonctionnelle du tractus urinaire, l'immunodépression et l'insuffisance rénale sévère. Concernant ces critères, 3 étaient disponibles dans les réponses à choix multiples. Une réponse « autres » avec la possibilité de préciser était également disponible. 72 % des participants ont choisi le sexe masculin comme critères de gravité. Les préparateurs semblent moins conscients du risque de complication d'une infection urinaire chez un homme, avec seulement 50 % des réponses, tandis que 20 % des pharmaciens n'ont pas considérés le sexe masculin comme un critère de gravité. Concernant la grossesse, tous les participants à l'exception de 3 pharmaciens considèrent la grossesse comme un critère de gravité. Enfin, l'ensemble des participants excepté la moitié des préparateurs ont répondu qu'une anomalie du tractus urinaire devait conduire à une orientation vers le médecin.

Le fait d'être un enfant est un autre critère qui revient, avec 80 % des réponses. Les participants avaient la possibilité de préciser l'âge à partir duquel ils considéraient le risque d'infection grave. Seuls 11 personnes sur les 38 ayant sélectionné ce critère ont répondu, la majorité définissant un âge de 15 ans ou moins comme critère d'orientation vers le médecin. En effet, une cystite survenant chez un enfant, selon le contexte, peut être révélateur d'une anomalie du tractus urinaire.

Un pharmacien a ajouté qu'il orienterait le patient vers un médecin en cas d'antécédent de pyélonéphrite, ce qui ne constitue pas un facteur de risque de complication d'une cystite selon la SPILF.

Le diabète, critère retenu par 62 % des participants (environ la moitié dans chaque catégorie), est un facteur de risque de survenue d'infection urinaire mais pas un facteur de risque d'aggravation ou de complications.

Le fait que la grossesse ou le sexe masculin ne soient pas retenus comme critères d'orientation vers un médecin peut provenir soit d'un manque de connaissance ou de sensibilisation au risque de complication, soit d'une mauvaise formulation de la question. Une question plus clairement orientée dans le sens des critères de gravité ou des facteurs de risques de complication aurait peut-être conduit à des réponses différentes.

Concernant les symptômes, il convient de rappeler que la fièvre et les douleurs dans les fosses lombaires sont des symptômes de pyélonéphrite, non de cystite simple. Tous sont conscients que la fièvre n'est pas un symptôme de la cystite simple. Seuls deux personnes, un pharmacien et un préparateur, n'ont pas répondu que la douleur dans les fosses lombaires devait mener à une orientation vers un médecin.

L'hématurie est pour la majorité des participants un critère de gravité, or elle est présente dans une part importante des cas de cystite simple et est sans gravité selon la SPILF. La pyurie, qui correspond à la présence de pus dans les urines, se traduit par des urines troubles, ce qui peut être un symptôme de la cystite. La pyurie est également symptomatique d'autres pathologies telles que certaines infections sexuellement transmissibles. Dans un contexte de cystite, elle ne constitue donc pas un critère de gravité. Sans autres symptômes associés en revanche, le praticien devra se poser la question des diagnostics différentiels.

Les participants ont ensuite dû classer de 1 à 8 les antibiotiques proposés selon un ordre de préférence d'utilisation, 1 étant la première intention et 8 la dernière. La Figure 10 montre que la fosfomycine est majoritairement classée en premier. En 2<sup>ème</sup> position vient préférentiellement le pivmecillinam, puis dans l'ordre la nitrofurantoïne, les quinolones, le cotrimoxazole et l'amoxicilline. Les réponses dans leur ensemble suivent les recommandations françaises en termes de prise en charge de la cystite.

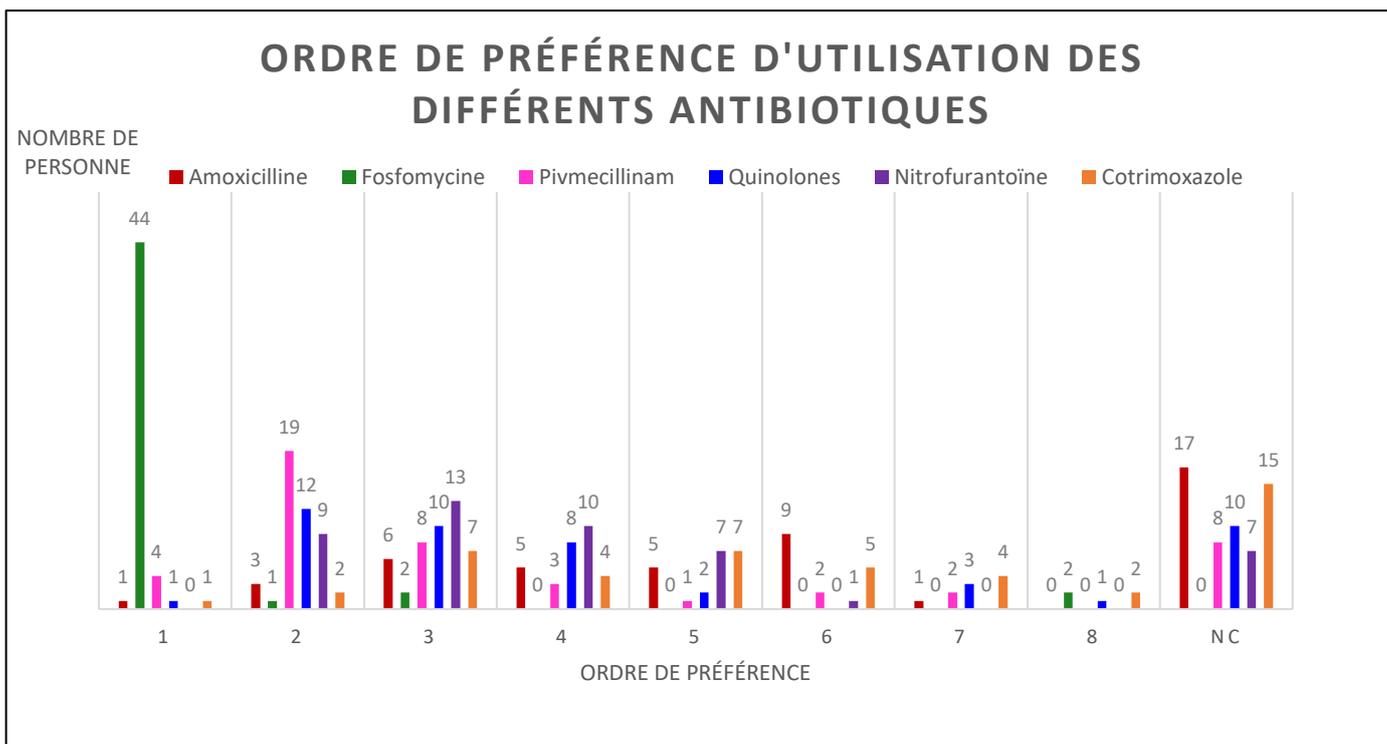


Figure 10 : Classement des antibiotiques selon leur préférence d'utilisation

Il y a malgré tout des réponses individuelles étonnantes : deux personnes ont classé la fosfomycine en 8<sup>ème</sup> position, et l'amoxicilline, le cotrimoxazole et les quinolones ont été classés en première position chacun par une personne. Ces résultats surprenants peuvent s'expliquer par une double interprétation de la question : ordre de préférence d'utilisation selon le pharmacien ou ordre de préférence de prescription des médecins au vue des ordonnances délivrées ? En étudiant ces deux réponses individuellement, il semblerait que les personnes aient mal compris la méthode de classement et aient classé du moins utilisé au plus utilisé.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la façon dont les différents participants prenaient en charge une patiente présentant des symptômes de cystite simple. Si les pharmaciens ne peuvent pas délivrer d'antibiotiques sans ordonnance, ils disposent de plusieurs produits disponibles sans ordonnance pour soulager les symptômes de la patiente. Les différentes stratégies employées sont résumées dans le Tableau 10. Une comparaison a été faite en fonction du poste occupé par le participant ainsi qu'en fonction du type de pharmacie où il exerce afin de recenser d'éventuelles différences de pratiques.

Dans près de 90 % des cas, le professionnel associera à sa délivrance des conseils sur les règles hygiéno-diététiques permettant de prévenir les récives et de limiter la survenue de cystites. Les antalgiques et les antispasmodiques urinaire, traitements symptomatiques, sont proposés dans environ 50 % des cas. Ils semblent plus souvent proposés dans les pharmacies intégrées dans une maison de santé.

	Fonction				Type de pharmacie			Total n = 47
	Pharmacie n n = 30	Préparateur n = 12	Etudiant n = 2	NC n = 3	MSP n = 4	Discount n = 11	Autre n = 32	
Règles hygiéno-dietétiques	28 (93 %)	10 (83 %)	2 (100 %)	2 (67 %)	4 (100 %)	9 (82 %)	29 (91 %)	42 (89 %)
Antalgiques	17 (57 %)	5 (42 %)	2 (100 %)	1 (33 %)	4 (100 %)	6 (55 %)	15 (47 %)	25 (53 %)
Antispasmodique urinaire	11 (37 %)	6 (50 %)	1 (50 %)	2 (67 %)	3 (75 %)	5 (45 %)	12 (38 %)	20 (43 %)
Antiseptique urinaire	2 (7 %)	4 (33 %)	0	1 (33 %)	0	1 (9 %)	6 (19 %)	7 (15 %)
Canneberge	20 (67 %)	9 (75 %)	2 (100 %)	2 (67 %)	2 (50 %)	9 (82 %)	22 (69 %)	33 (70 %)
Huile essentielle	17 (57 %)	7 (58 %)	0	2 (67 %)	2 (50 %)	7 (64 %)	17 (53 %)	26 (55 %)
Autre phytothérapie	5 (17 %)	6 (50 %)	0	2 (67 %)	1 (25 %)	4 (36 %)	8 (25 %)	13 (28 %)
Phytothérapie + Huile essentielle	22 (73 %)	7 (58 %)	0	2 (67 %)	3 (75 %)	7 (64 %)	21 (66 %)	31 (66 %)
Probiotique	14 (47 %)	6 (50 %)	2 (100 %)	0	1 (25 %)	5 (45 %)	16 (50 %)	22 (47 %)

Tableau 10 : Comparaison des stratégies thérapeutiques devant un tableau de cystite simple.

Un antiseptique urinaire est proposé par une minorité de professionnels, et il aurait été intéressant d'inclure la possibilité de citer des exemples pour cette catégorie.

Du point de vue des médecines naturelles, la canneberge et les produits associant phytothérapie et huiles essentielles sont plus utilisés que la phytothérapie ou les huiles essentielles seules, avec respectivement 70 % des réponses contre 30 % et 50 %. Les huiles essentielles seules sont plus utilisées que la phytothérapie seule. Cela est possiblement lié à la composition des substances en elle-même, les huiles essentielles étant par définition plus concentrées en principes actifs que les extraits ou infusions de plantes, ce qui permettrait théoriquement une meilleure efficacité. Les préparateurs semblent plus à l'aise dans l'utilisation de ces médecines alternatives avec un moyenne de réponses de 60,25 % contre 53,5 % pour les pharmaciens.

Environ la moitié proposeront également des probiotiques en cas de cystite simple. Il serait intéressant de savoir si ce conseil est associé systématiquement ou uniquement dans certains cas, comme la survenue de la cystite suite à une antibiothérapie ou en cas de prise en charge pharmacologique sur une durée de plusieurs jours.

Une tendance à la délivrance de produits naturels est observée dans les pharmacies appartenant à un groupement discount, bien qu'elle soit moins marquée dans le cas des associations de phytothérapie et huile essentielle.

D'autre part, la possibilité d'ajouter des modalités de prise en charge a permis à deux participants d'évoquer l'utilisation de l'homéopathie.

Le questionnaire demandait ensuite quels conseils hygiéno-diététiques étaient associés de façon systématique à la délivrance par les participants. Les réponses sont résumées dans le Tableau 11.

De façon universelle, la bonne hydratation est conseillée en cas de cystite simple. Le conseil qui revient ensuite le plus souvent porte sur le port déconseillé de vêtements trop serrés, qui favorise les frottements et la macération.

	Fonction				Type de pharmacie			Total n = 47
	Pharmacien n = 30	Préparateur n = 12	Etudiant n = 2	NC n = 3	MSP n = 4	Discount n = 11	Autre n = 32	
Boire beaucoup d'eau	30 (100 %)	12 (100 %)	2 (100 %)	3 (100 %)	4 (100 %)	11 (100 %)	32 (100 %)	47 (100 %)
Ne pas se retenir	19 (63 %)	5 (42 %)	1 (50 %)	2 (67 %)	2 (50 %)	6 (55 %)	19 (59 %)	27 (57 %)
Pas de vêtements serrés	24 (80 %)	9 (75 %)	2 (100 %)	3 (100 %)	3 (75 %)	8 (73 %)	27 (84 %)	38 (81 %)
Sous-vêtements en coton	18 (60 %)	8 (67 %)	2 (100 %)	2 (67 %)	3 (75 %)	7 (64 %)	20 (63 %)	30 (64 %)
Essuyage de l'avant vers l'arrière	18 (60 %)	5 (42 %)	2 (100 %)	1 (33 %)	4 (100 %)	7 (64 %)	15 (47 %)	26 (55 %)
Uriner après les rapports	21 (70 %)	6 (50 %)	2 (100 %)	2 (67 %)	4 (100 %)	6 (55 %)	21 (66 %)	31 (66 %)

Tableau 11 : Comparaison des conseils hygiéno-diététiques associés à la délivrance dans le cas d'une cystite simple

Les conseils autres que l'hydratation permettant de lutter contre les mécanismes d'infection, à savoir les mictions fréquentes et l'essuyage de l'avant vers l'arrière, sont donnés par environ 50 % des participants. Pourtant, ce sont les conseils qui semblent le plus évident puisque applicable à toute patiente. En effet, la tenue vestimentaire et l'activité sexuelle sont variables d'une femme à l'autre.

De manière générale, les pharmaciens semblent associer des conseils plus fréquemment que les préparateurs. Il n'y a en revanche pas de différences entre le type de pharmacie, excepté pour les conseils d'essuyage et de miction post-coïtale qui semblent plus souvent associés par les pharmacies appartenant à une MSP.

Le dernier aspect que ce questionnaire permet d'étudier est la délivrance d'antibiotique sans ordonnance dans le cadre d'une cystite simple. Les participants avaient l'obligation de répondre à cette question sur le questionnaire en ligne et avaient la possibilité de ne pas se prononcer (NSP). Les résultats sont résumés dans le Tableau 12.

	Fonction				Type de pharmacie			Total
	Pharmacien	Préparateur	Etudiant	NC	MSP	Discount	Autres	
Oui	9	1	1	2	0	2	11	13 (28 %)
Non	19	11	1	1	4	9	19	32 (68 %)
NSP	2	0	0	0	0	0	2	2 (4 %)

Tableau 12 : Délivrance d'antibiotique sans ordonnance dans le cadre d'une cystite simple

Malgré l'absence d'ordonnance, environ 30 % des personnes interrogées, principalement des pharmaciens, délivrent occasionnellement un antibiotique. En cas de réponses positives, il était demandé de préciser l'antibiotique et les conditions de délivrance. Les dépannages arrivent souvent le vendredi ou samedi soir (5 réponses), lorsque qu'une consultation rapide est difficile. Beaucoup mettent également en avant le fait de connaître la patiente ou d'avoir un historique d'antibiothérapie pour une cystite simple (8 réponses). L'antibiotique dépanné est majoritairement la fosfomycine. Une personne a déclaré délivrer de l'amoxicilline en l'absence d'allergie, à réévaluer par le médecin en fonction de l'antibiogramme. Cette réponse nous a surpris et nous a amené à étudier l'ensemble des réponses de ce participant, de façon individuelle. Paradoxalement, cette personne, une préparatrice, a répondu qu'elle ne délivrait pas d'antibiotique sans ordonnance, et a classé par ordre de préférence la fosfomycine, les quinolones puis le pivmecillinam.

Il faut prendre en considération que 15 personnes ont complété la question sur les raisons motivant une délivrance sans ordonnance, alors que seuls 13 personnes ont répondu « Oui ». En relisant les réponses de manière individuelles, nous avons pu constater qu'une personne a délivré une fosfomycine pour elle-même, mais pas aux patients, tandis qu'une personne ayant répondu NSP délivre dans de rares cas. Il est donc possible que les réponses ne soient pas exactes.

## 2. Analyse des réponses obtenues à l'étranger

L'échantillon de réponses des confrères étrangers est plus restreint. Le questionnaire anglophone a recueilli 6 réponses, le questionnaire japonais 2 réponses. Une japonaise a souhaité répondre à la fois à la version anglaise et japonaise du questionnaire. L'échantillon est constitué de 4 hommes et 3 femmes, tous pharmaciens. Les réponses anglophones sont issues de 3 canadiens (2 exerçant à Montréal au Québec et 1 à Victoria en Colombie-Britannique), 1 britannique de Birmingham et 1 qui n'a pas spécifié son lieu d'exercice (supposé britannique au vu de ses réponses). Les deux japonaises travaillent dans une clinique, ce qui ne correspond pas à la cible du questionnaire. L'interprétation des informations extraites de leurs réponses n'est donc qu'une supposition.

Tous les anglophones ont classé la nitrofurantoïne en première intention, suivi du Cotrimoxazole et de la Fosfomycine. Les quinolones arrivent en suivant dans 4 cas sur 5. Au Japon, les quinolones sont classées en première intention, et l'amoxicilline et le cotrimoxazole sont classés au même niveau par l'une des participantes. Les participantes ont également ajouté le cefcapène pivoxil, céphalosporine commercialisée uniquement au Japon, et le métronidazole dans les options thérapeutiques de la cystite. Si les réponses anglophones

suivent les recommandations nationales, les réponses japonaises sont conformes aux recommandations locales dans un cas sur deux. En effet, l'amoxicilline seule et le métronidazole ne font pas partie des recommandations japonaises.

Les facteurs menant à orienter le patient vers un médecin sont assez variables. Le fait d'être un homme ou une femme enceinte est le plus fréquemment retrouvé, ainsi que l'hématurie et la fièvre dans la partie anglophone. Un canadien a ajouté les lésions génitales et les nausées et/ou vomissements en symptômes devant mener à la consultation d'un médecin en plus des autres proposés dans le questionnaire. Côté japonais, le fait d'être un homme n'est pas mentionné, mais la femme enceinte et l'hématurie sont toujours cités. L'échantillon est trop restreint pour dégager une tendance pour les autres critères. Il est intéressant de noter que la personne ayant répondu à la version anglaise et la version japonaise du questionnaire n'a pas répondu de la même façon à ces questions.

Concernant les conseils et la prise en charge sans ordonnance, les deux britanniques conseillent des produits à base de citrate afin d'alcaliniser les urines. Tous les pharmaciens anglophones conseilleront de la canneberge sauf un qui orientera vers un médecin dans tous les cas. Au niveau des règles hygiéno-diététiques, le fait de boire beaucoup d'eau revient systématiquement. Les autres conseils sont représentés de manière variable et il n'y a pas de tendance qui puisse différencier les deux pays. Côté japonais, l'une donnera uniquement des conseils hygiéno-diététique (ne pas se retenir d'uriner), tandis que l'autre pourra délivrer de l'acide nalidixique sans ordonnance, quinolone de première génération qui n'est plus commercialisée en France. Elle associera également des conseils hygiéno-diététiques tels qu'une bonne hydratation, le fait de ne pas se retenir, un essuyage de l'avant vers l'arrière et la miction post-coïtale. Le fait que des médicaments OTC ou autres produits de santé ne soient pas suggérés vient probablement du fait que les pharmaciennes japonaises n'exercent pas en « *yakkyoku* » mais dans des pharmacies rattachées à une clinique ou un hôpital.

## IV. Discussion

### 1. Comparaison entre la France et les autres pays

La comparaison est difficile en raison de la taille de l'échantillon. Cependant, nous pouvons dégager des suppositions à partir de ces résultats.

Les critères de gravité et de risque de complication sélectionnés par les professionnels de la pharmacie sont assez similaires entre la France et les pays anglophones. En effet, le fait d'être un homme ou une femme enceinte, ainsi que la fièvre et l'hématurie sont fréquemment voire systématiquement choisis. Le critère femme enceinte est également partagé par les japonais. Concernant les autres critères cependant, il est impossible de conclure en raison de la taille de l'échantillon.

Les réponses concernant le classement des antibiotiques suivent dans l'ensemble les recommandations respectives de chaque pays : la fosfomycine en première intention, puis le pivmecillinam, la nitrofurantoïne, les quinolones et les autres en France, la nitrofurantoïne en première intention dans les pays anglophones, et les quinolones en première intention au Japon. L'interprétation de cette question est subjective, nous ne savons donc pas si les participants ont classé les antibiotiques par ordre de préférence s'ils devaient les utiliser eux-

mêmes, selon les prescriptions reçues en pharmacie, ou selon un autre référentiel. Il faudrait donc pour aller plus loin dans l'interprétation de ces résultats reformuler la question.

Les différences entre les recommandations ont plusieurs explications possibles. La première est que les médicaments disponibles dans les pays ne sont pas les mêmes. De plus, chaque pays n'a pas eu à disposition ces molécules au même moment, et l'histoire de leur utilisation peut influencer sur les prescriptions actuelles. De même, la pharmacovigilance et l'épidémiologie des résistances sont variables et peuvent donc conduire à des évaluations de bénéfice-risque différentes par les sociétés savantes et les instances de santé. D'ailleurs, les recommandations du NICE anglais recommandent aux médecins d'adapter leurs prescriptions en fonction de leur lieu d'exercice du fait de la variabilité des taux de résistances aux antibiotiques(58). Les taux de résistances, variables selon les pays, sont donc à prendre lors de l'établissement de recommandations.

La taille de l'échantillon ne permet pas de conclure pour toutes les options thérapeutiques. Nous ne pouvons que supposer que la prise en charge des cystites en pharmacie par les traitements OTC est essentiellement centrée autour de la canneberge dans les pays anglophones. Les britanniques ajoutent des produits à base de citrate pour l'alcalinisation des urines, bien qu'il n'y ait aucune preuve d'efficacité dans le traitement de l'infection urinaire basse (58). Aucun traitement OTC n'est employé par les professionnels japonais qui ont répondu à notre enquête. En France en revanche, les médecines naturelles sont très présentes dans la prise en charge à l'officine. Cela peut s'expliquer de la même façon que pour les antibiotiques : les produits OTC disponibles entre les différents pays ne sont pas les mêmes. La popularité des traitements est également sujette à variabilités, au travers notamment de la publicité ou de l'effet de mode. Les laboratoires n'ont donc aucuns intérêts à commercialiser un produit dans un pays s'il n'y a pas de consommateurs potentiels. Par exemple, les huiles essentielles sont difficilement trouvables au Japon.

De plus dans notre cas, les pharmaciens japonais travaillent en clinique, et n'ont donc que des médicaments à disposition, et pas de produits OTC. Il est donc impossible de savoir ce que les pharmaciens japonais conseillent en cas de cystite simple.

Enfin, concernant la délivrance d'antibiotiques sans ordonnance, elle n'est pas autorisée au Japon, et elle ne l'est au Royaume-Uni que pour les pharmaciens prescripteurs, qui n'ont pas répondu à notre questionnaire. Au Québec, les deux pharmaciens ayant répondu ont mentionné la possibilité de délivrer selon les conditions décrites précédemment, à savoir qu'un antibiotique a déjà été prescrit et qu'il n'y a pas eu plus d'un épisode au cours des 6 derniers mois ou plus de deux épisodes au cours des 12 derniers mois. Nous n'avons pas de données sur d'éventuelles délivrances non réglementaires, et ne pouvons donc pas comparer avec la France, où environ un tiers des professionnels délivrent un antibiotique sans ordonnance. Cette dernière option pourrait être à explorer.

## 2. Limite de l'étude

La première limite de cette étude consiste dans la taille de l'échantillon. Si celui-ci est plutôt satisfaisant pour la France, il est insuffisant pour les autres pays et ne permet pas de faire de conclusions généralisables. Cela est d'autant plus vrai pour le Japon, puisque les réponses obtenues ne sont pas issues de pharmacien communautaire. La taille réduite de l'échantillon s'explique en partie par le moyen de communication et de diffusion du questionnaire, et en partie par le contexte international. En effet, si à l'image de la France les réseaux sociaux sont devenus une source d'entre-aide dans la gestion de la crise sanitaire liée à la Covid-19, il est naturel que les pharmaciens n'aient pas pris le temps de répondre au questionnaire. Il est également possible que le post ait été noyé au milieu des autres. Enfin, la visée de certains groupes de pharmaciens était probablement la détente dans laquelle ne s'inscrit pas un travail d'étude.

À cela s'ajoute la barrière de la langue pour la Japon. En effet, il était possible de communiquer en anglais avec nos confrères anglophones, mais la barrière de la langue est beaucoup plus marquée avec le Japon. Il aurait fallu que je sache parler japonais pour trouver un moyen de diffuser le questionnaire directement aux pharmaciens japonais plutôt que par le réseau de connaissances.

Enfin, la taille de l'échantillon français n'a pas permis de comparer les prises en charges par les différents personnels travaillant au sein d'une pharmacie, les étudiants et les préparateurs étant trop peu représentés par rapport aux pharmaciens. Le même constat peut être fait pour la comparaison selon le type de pharmacie, les pharmacies appartenant à une MSP étant très peu représentées. Enfin, les réponses sont potentiellement données par des personnes travaillant dans la même pharmacie, et bien que chacun ait sa façon de travailler, la gestion de la pharmacie peut restreindre les possibilités, et la collaboration entre collègues peut mener à des stratégies similaires. Au final, un très faible échantillon des quelques 22 000 pharmacies de France est représenté.

La forme des questions constitue également un biais potentiel aux réponses. La question à choix multiples a été utilisée car plus pratique pour l'analyse des résultats, d'autant plus pour la version japonaise. Cependant, le fait d'avoir des réponses suggérées peut mener à moins réfléchir sur sa prise en charge, les questions qui seraient posées, ou encore permettre de sélectionner un critère auquel la personne n'aurait pas pensé d'elle-même. À titre d'exemple, seule une personne a mentionné des symptômes d'exclusion de la prise en charge pour une cystite simple (nausées, vomissements, lésions génitales), et l'insuffisance rénale ou l'immunodépression n'ont jamais été mentionnées. Si ces critères avaient figuré dans les choix, ils auraient pourtant probablement été sélectionnés. Un pharmacien que j'avais sollicité lorsque je me suis rendue dans les pharmacies m'a d'ailleurs fait la remarque que les réponses étaient évidentes.

Un autre biais réside dans la traduction elle-même et l'interprétation des questions. Bien que les traductions aient été relues par des personnes parlant couramment l'anglais ou le japonais, il est possible que le sens des questions ait été modifié, surtout pour le japonais qui est une langue contextuelle. En effet, le japonais comporte beaucoup d'homonymes en raison

de ses différents alphabets, homophones (mots ayant la même prononciation mais pas le même sens, comme « à », « a » en français) et homographes (mots s'écrivant de la même manière mais n'ayant pas le même sens comme pomme le fruit et pomme de douche en français). A cela s'ajoute l'emploi de particules grammaticales permettant de définir la fonction du mot dans la phrase. Une erreur dans ces particules peut modifier de façon importante le sens de la phrase. De plus, les kanjis employés pour écrire peuvent avoir différentes lectures, et des kanjis différents peuvent avoir la même lecture. Le choix des kanjis peut donc également modifier le sens d'une phrase.

Au biais de traduction s'ajoute un possible biais d'interprétation des questions. A titre d'exemple, la question demandant de classer les antibiotiques utilisés dans la cystite par ordre de préférence peut être interprétée de plusieurs façons : la préférence des médecins par rapport aux prescriptions, la préférence du pharmacien s'il pouvait délivrer, ou encore la préférence en se basant sur les recommandations des sociétés savantes.

Pour aller plus loin, il serait intéressant de reproduire l'expérience en augmentant la taille de l'échantillon afin que la comparaison entre les différents professionnels et entre les différents milieux d'exercice puisse être représentative. Une comparaison basée sur le nombre d'année d'expérience pourrait également être intéressante : les jeunes diplômés sont-ils mieux formés, mieux informés que les anciens, ou ces derniers mettent-ils à jour leurs connaissances régulièrement ? La taille de l'échantillon n'a pas non plus permis de faire de comparaison entre les milieux urbains et ruraux. Le manque de médecin en milieu rural entraîne-t-il plus de souplesse de la part des pharmaciens ? Les comparaisons pourraient être effectuées pour chaque pays, puis entre chaque pays, afin de déceler les éventuelles différences d'exercice.

## Conclusion

La prise en charge de la cystite en France repose pour l'instant sur une antibiothérapie prescrite par le médecin. À l'officine, des conseils hygiéno-diététiques tels qu'une bonne hydratation ou le port de vêtements serrés déconseillé, ainsi que des médecines naturelles seront principalement proposés à la patiente, en association ou non à son antibiothérapie. Les facteurs de risque de complication et de gravité sont dans l'ensemble bien connus lorsqu'ils sont mentionnés dans les questions à choix multiples, mais aucuns critères recensés par les sociétés savantes n'ont été ajoutés, par oubli ou par manque de connaissances. Le classement des antibiotiques par ordre de préférence suit les recommandations, les pharmacies pourraient donc dispenser les antibiotiques de première intention sous protocole ou après une formation mentionnant des critères d'exclusion et la nécessité d'examens supplémentaires. D'ailleurs, bien que cela ne soit pas autorisé, un tiers des professionnels interrogés délivre un antibiotique sous certaines conditions.

À l'étranger, bien qu'il soit difficile de conclure du fait de l'échantillon restreint, la prise en charge dépend des activités autorisées pour le pharmacien. Ainsi, le pharmacien prescripteur au Royaume-Uni ou le pharmacien au Québec pourra délivrer un antibiotique ainsi que des conseils hygiéno-diététiques et des produits naturels, tandis que le pharmacien japonais ne délivrera que des conseils et éventuellement des médicaments sans ordonnance.

Au travers de ce travail de thèse, nous avons ainsi pu constater que les systèmes de santé des pays développés assurent un bon accès aux soins, en mettant en exergue la sécurité et une dispensation de soins centrée sur le patient. Face à l'augmentation de la population, chaque pays est en quête de moyens pour améliorer la prise en charge des patients et réduire les coûts. C'est dans ce contexte que le rôle du pharmacien s'élargit de plus en plus, à différentes échelles. Si le pharmacien japonais exerce d'une manière assez proche de son confrère français, les pharmaciens québécois et anglais ont des possibilités de prise en charge beaucoup plus large. Concernant le Québec, la dispensation d'antibiotique sans ordonnance a été introduite encore trop récemment pour permettre d'évaluer l'impact sur la santé globale de la population. Cependant, elle existe depuis suffisamment longtemps au Royaume-Uni pour montrer une réduction du temps de prise en charge des pathologies aiguës et une observance et une sécurité similaire aux prescriptions des médecins.

Cette mesure est déjà en partie mise en œuvre en France via le décret n°2021-23 du 12 janvier 2021 et définie par l'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 [...] le pharmacien d'officine dans le cadre d'une structure pluri-professionnelle ». Elle est pour l'instant limitée et très contrôlée. Mais cela représente un premier pas vers la possibilité pour tout pharmacien, sous conditions de formation, de dispenser un antibiotique dans le cadre d'une cystite et autre pathologie aiguë.

Afin de faciliter la mise en place de telles mesures, il est indispensable de développer un outil de communication entre les professionnels de santé, utilisable facilement au quotidien comme le Dossier Santé Québec. Malgré les craintes comme le fait de faire passer l'intérêt économique avant la sécurité du patient, la iatrogénie ou encore la banalisation de l'usage des antibiotiques, cela devrait permettre une amélioration de l'accès aux soins, et notamment dans les déserts médicaux de plus en plus nombreux en France.

## Bibliographie

1. Europe WHORO for. The legal and regulatory framework for community pharmacies in the WHO European Region [Internet]. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2019 [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326394>
2. Canu M-H, Bérézowski V, Duriez P. Physiologie humaine - Tout le cours en fiches : Licence, STAPS, Santé. Dunod. 2016. 428 p.
3. Système urinaire et incontinence. Actual Pharm. 1 févr 2014;53(533):18-20.
4. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. Wwwem-Premiumcomdatarevues0399077XunassignS0399077X17310363 [Internet]. 12 mai 2018 [cité 22 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em--premium-com-s.docadis.upstlse.fr/article/1213346/resultatrecherche/10>
5. Lobel B, Soussy C-J. Les infections urinaires. Paris Belin Heidelberg : Springer; 2007.
6. Urologie, par le Collège français des urologues (CFU). 4e édition. Elsevier Masson; 2018. 456 p.
7. Bertholom C. Épidémiologie des infections urinaires communautaires et nosocomiales. Option/Bio. avr 2016;27(541-542):23-4.
8. Bergogne-Bézérin E. Antibiothérapie des infections urinaires basses: bases cliniques, microbiologiques et pharmacologiques. Antibiotiques. 1 févr 2006;8(1):51-62.
9. Carlsson S, Wiklund NP, Engstrand L, Weitzberg E, Lundberg JON. Effects of pH, Nitrite, and Ascorbic Acid on Nonenzymatic Nitric Oxide Generation and Bacterial Growth in Urine. Nitric Oxide. déc 2001;5(6):580-6.
10. Dagues F, Louis J-F, Mottet N, Naoum KB, Costa P, Navratil H. Infections urinaires. Wwwem-Premiumcomdatatraitescmc08-09582 [Internet]. [cité 22 juin 2020]; Disponible sur: <https://www-em--premium-com-s.docadis.upstlse.fr/article/11750/resultatrecherche/8>
11. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Collège National de Pharmacologie Médicale. Pharmacologie des anti-infectieux. 1ère édition. Elsevier Masson; 2018. 211 p.
12. Gutmann L, Williamson R. Paroi bactérienne et bêta-lactamines. médecine/sciences. 1987;3(2):75.
13. Werth BJ. Nitrofurantoïne - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9ries-et-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens/nitrofuranto%C3%AFne>

14. Résumé des caractéristiques du produit - FURADANTINE 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62013296&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
15. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) - Hématologie et oncologie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 5 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/an%C3%A9mies-h%C3%A9molytiques/d%C3%A9ficit-en-glucose-6-phosphate-d%C3%A9shydrog%C3%A9nase-g6pd?query=D%C3%A9ficit%20en%20glucose-6-phosphate%20d%C3%A9shydrog%C3%A9nase%20\(G6PD\)](https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/an%C3%A9mies-h%C3%A9molytiques/d%C3%A9ficit-en-glucose-6-phosphate-d%C3%A9shydrog%C3%A9nase-g6pd?query=D%C3%A9ficit%20en%20glucose-6-phosphate%20d%C3%A9shydrog%C3%A9nase%20(G6PD))
16. Résumé des caractéristiques du produit - BACTRIM FORTE, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64121235&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
17. Rapport synthétique d'activité 2018 / Annual Report 2018 [Internet]. Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA); Disponible sur: [www.onerba.org](http://www.onerba.org)
18. Pourbaix A, Guérin F. Fosfomycine, place et intérêt dans un contexte de multirésistance. *J Anti-Infect.* 1 sept 2016;18(3):85-97.
19. Mottaghizadeh F, Shoja HM, Haeili M, Darban-Sarokhalil D. Molecular epidemiology and nitrofurantoin resistance determinants of nitrofurantoin-non-susceptible *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;21:335-9.
20. Bourdon N. Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les entérocoques en France. *J Anti-Infect.* 1 mars 2011;13(1):2-11.
21. Huovinen P. Resistance to Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis.* 1 juin 2001;32(11):1608-14.
22. Guillard T, Cambau E. Une brève histoire des résistances plasmidiques aux quinolones. *J Anti-Infect.* 1 mars 2012;15(1):1-8.
23. Le pharmacien et les plantes - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 30 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-cahiers-thematiques/Le-pharmacien-et-les-plantes>
24. Yarnell E. Botanical medicines for the urinary tract. *World J Urol.* nov 2002;20(5):285-93.
25. European Union herbal monograph on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2_en.pdf)

26. European Union herbal monograph on *Vaccinium macrocarpon* Aiton, fructus [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-vaccinium-macrocarpon-aiton-fructus-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-vaccinium-macrocarpon-aiton-fructus-first-version_en.pdf)
27. Pereira RS, Sumita TC, Furlan MR, Jorge AOC, Ueno M. Antibacterial activity of essential oils on microorganisms isolated from urinary tract infection. *Rev Saúde Pública*. avr 2004;38:326-8.
28. Loose M, Pilger E, Wagenlehner F. Anti-Bacterial Effects of Essential Oils against Uropathogenic Bacteria. *Antibiotics* [Internet]. juin 2020 [cité 6 janv 2022];9(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/s.docadis.univ-tlse3.fr/pmc/articles/PMC7344393/>
29. R L, F BA, Bo A-S, Y A-S. Antibacterial and Biofilm Inhibitory Activity of Medicinal Plant Essential Oils Against *Escherichia coli* Isolated from UTI Patients. *Mol Basel Switz* [Internet]. 23 mars 2019 [cité 6 janv 2022];24(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/s.docadis.univ-tlse3.fr/30909573/>
30. Clere N. Prise en charge officinale des infections urinaires chez la femme. *Actual Pharm*. 1 janv 2017;56(562):39-41.
31. UVA URSI COMPLEXE N°09 [Internet]. Laboratoires Lehning. [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.lehning.com/fr/solutions/femmes/produit/uva-ursi-complexe-n-09/>
32. Infections urinaires : cystite, pyélonéphrite, prostatite - ECNi Le Tout-en-un - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294740749003571#hl0001000>
33. SELEXID 200 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/selexid\\_200\\_mg\\_cp\\_pellic-14936.html](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/selexid_200_mg_cp_pellic-14936.html)
34. MONURIL 3 g glé p sol buv en sachet - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/monuril\\_3\\_g\\_gle\\_p\\_sol\\_buv\\_en\\_sachet-11208.html](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/monuril_3_g_gle_p_sol_buv_en_sachet-11208.html)
35. WHO Model List of Essential Medicines.pdf [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th\\_EML2017.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1)
36. EAU Guidelines on Urological infections 2020.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2022]. Disponible sur: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2020.pdf>

37. Health in Wales | History & Context [Internet]. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.wales.nhs.uk/nhswalesaboutus/historycontext>
38. Kastlé M, Young S. Echange de courriel. 2020. Disponible en Annexe 2.
39. Prescription Prepayment Certificates (PPCs) | NHSBSA [Internet]. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.nhsbsa.nhs.uk/help-nhs-prescription-costs/prescription-prepayment-certificates-ppcs>
40. Drug Tariff | NHSBSA [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nhsbsa.nhs.uk/pharmacies-gp-practices-and-appliance-contractors/drug-tariff>
41. MPharm degree | General Pharmaceutical Council [Internet]. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacyregulation.org/education/pharmacist/MPharm>
42. Afolabi F. Criteria for registration as a pharmacist in Great Britain [Internet]. Disponible sur: <https://www.pharmacyregulation.org/sites/default/files/document/criteria-for-registration-as-a-pharmacist-in-great-britain-jan-2021.pdf>
43. Nobbs S. In practice : Guidance for pharmacist prescribers [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.pharmacyregulation.org/sites/default/files/document/in-practice-guidance-for-pharmacist-prescribers-february-2020.pdf>
44. Nobbs S. Standards for the education and training of pharmacist independent prescribers [Internet]. Disponible sur: <https://www.pharmacyregulation.org/sites/default/files/document/standards-for-the-education-and-training-of-pharmacist-independent-prescribers-january-19.pdf>
45. Independent prescribing entry requirements | General Pharmaceutical Council [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacyregulation.org/education/pharmacist-independent-prescriber/entry-requirements>
46. Supplementary Prescribing by Nurses, Pharmacists, Chiropodists/Podiatrists, Physiotherapists and Radiographers within the NHS in England: A guide for implementation.
47. Booth JL, Mullen AB, Thomson DA, Johnstone C, Galbraith SJ, Bryson SM, et al. Antibiotic treatment of urinary tract infection by community pharmacists: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract.* 1 avr 2013;63(609):e244-9.
48. Who can prescribe what? : PSNC Main site [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://psnc.org.uk/dispensing-supply/receiving-a-prescription/who-can-prescribe-what/>
49. Medicines information [Internet]. nhs.uk. 2018 [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/conditions/medicines-information/>

50. Licensed medicine | definition of licensed medicine by Medical dictionary [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: [https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/licensed+medicine#:~:text=\(1\)%20Prescription%20Donl y%20medicine,when%20the%20medication%20is%20dispensed.](https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/licensed+medicine#:~:text=(1)%20Prescription%20Donl y%20medicine,when%20the%20medication%20is%20dispensed.)
51. Patient information leaflets - Oxford University Hospitals [Internet]. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ouh.nhs.uk/patient-guide/leaflets/>
52. List of most commonly encountered drugs currently controlled under the misuse of drugs legislation [Internet]. GOV.UK. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/controlled-drugs-list--2/list-of-most-commonly-encountered-drugs-currently-controlled-under-the-misuse-of-drugs-legislation>
53. Medicinal products : PSNC Main site [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://psnc.org.uk/dispensing-supply/dispensing-a-prescription/medicinal-products/>
54. Average GP waiting times exceed two weeks for first time ever [Internet]. Pulse Today. 2019 [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.pulsetoday.co.uk/news/uncategorised/average-gp-waiting-times-exceed-two-weeks-for-first-time-ever/>
55. NIHR Dissemination Centre. Nurses and pharmacists can prescribe as effectively as doctors [Internet]. 2017 mars [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://evidence.nihr.ac.uk/alert/nurses-and-pharmacists-can-prescribe-as-effectively-as-doctors>
56. UTI (lower) : antimicrobial prescribing.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng109/resources/visual-summary-pdf-6544021069>
57. Recommendations | Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing | Guidance | NICE [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng109/chapter/Recommendations#treatment-for-women-with-lower-uti-who-are-not-pregnant>
58. Summary of the evidence | Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing | Guidance | NICE [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng109/chapter/summary-of-the-evidence#choice-of-antibiotic-2>
59. Système de soins de santé du Canada - Canada.ca [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/systeme-soins-sante-du-canada.html#a11>
60. M'informer sur les services couverts | Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/citoyens/assurance-maladie/informer-services-couverts>

61. Renseignements sur les régimes privés | Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/citoyens/assurance-medicaments/reenseignements-regimes-privés>
62. Connaître les conditions d'admissibilité au régime public d'assurance médicaments | Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/citoyens/assurance-medicaments/connaitre-conditions-admissibilite-regime-public>
63. Services couverts en pharmacie | Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/citoyens/assurance-medicaments/services-couverts-pharmacie>
64. Montant à payer pour les médicaments | Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/citoyens/assurance-medicaments/montant-a-payer-medicaments>
65. Connaître les conditions de couverture du régime | Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/citoyens/assurance-medicaments/connaitre-conditions-couverture-regime>
66. pharmacien [Internet]. [cité 27 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.metiers-quebec.org/sante/pharmacien.htm>
67. Rôle du pharmacien - Ordre des pharmaciens du Québec [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.opq.org/protection-du-public/votre-pharmacien-et-vous/role-du-pharmacien/>
68. Gouvernement du Québec. Chapitre P-10 : Loi sur la pharmacie [Internet]. 2021 p. 14. Disponible sur: <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/tadm/lc/p-10>
69. Diplômés au Canada - Ordre des pharmaciens du Québec [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.opq.org/devenir-pharmacien-au-quebec/diplomes-hors-quebec/diplomes-au-canada/>
70. Ordre des Pharmaciens du Québec. Guide d'exercice : Les activités professionnelles du pharmacien [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.opq.org/materiel-documentation/guide-exercice-activites-prof-pharm/>
71. Éditeur Officiel du Québec. Règlement sur certaines activités professionnelles qui peuvent être exercées par un pharmacien. Chapitre M-9 2021 p. 4.
72. Éditeur Officiel du Québec. Règlement sur les ordonnances d'un pharmacien. 2021 p. 4.

73. CIUSSSMCQ. Guide de traitement empirique des infections urinaires chez l'adulte [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://ciusssmcq.ca/telechargement/1039/guide-de-traitement-empirique-des-infections-urinaires-chez-l-adulte-du-ciusss-m>
74. Sous-comité de surveillance de l'utilisation des antibiotiques. Le traitement empirique des infections urinaires chez l'adulte au CHU de Québec-Université Laval [Internet]. 2017. Disponible sur: [https://www.chudequebec.ca/getmedia/9ad00153-5ef9-4ff7-88f2-d0f37f408d47/bulletin\\_25\\_-traitement\\_infections\\_urinaires\\_adultes.aspx](https://www.chudequebec.ca/getmedia/9ad00153-5ef9-4ff7-88f2-d0f37f408d47/bulletin_25_-traitement_infections_urinaires_adultes.aspx)
75. Tataru K, Okamoto E. Japan : Health system review. 2009;11(5):179.
76. Mossé PR, Takeuchi M. Le système de soins japonais : l'impossible et permanente réforme. médecine/sciences. 1 févr 2003;19(2):223-30.
77. Overview of Medical Service Regime in Japan.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryohoken/iryohoken01/dl/01\\_eng.pdf?fbclid=IwAR0PN7PRU-UcmioHkpSJNs96YIO42Aq1QFyK-1jYTZhEWPTMVq3nJSLpXn4](https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryohoken/iryohoken01/dl/01_eng.pdf?fbclid=IwAR0PN7PRU-UcmioHkpSJNs96YIO42Aq1QFyK-1jYTZhEWPTMVq3nJSLpXn4)
78. Pharmacists Act [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: [http://www.japaneselawtranslation.go.jp/law/detail\\_main?re=&vm=2&id=2596](http://www.japaneselawtranslation.go.jp/law/detail_main?re=&vm=2&id=2596)
79. Site de la Japanese Pharmaceutical Association : 日本薬剤師会オフィシャルWebサイト [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.nichiyaku.or.jp/>
80. Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products including Pharmaceuticals and Medical devices [Internet]. Act No. 145 1960. Disponible sur: <http://www.japaneselawtranslation.go.jp/law/detail/?id=3213&vm=04&re=02>
81. Groupe d'études sur les nouvelles règles de ventes sur internet Juin 2013 : これまでの議論の取りまとめ .pdf [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034av6-att/2r98520000034awn\\_1.pdf](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034av6-att/2r98520000034awn_1.pdf)
82. Yamamoto S, Ishikawa K, Hayami H, Nakamura T, Miyairi I, Hoshino T, et al. JAID/JSC Guidelines for Clinical Management of Infectious Disease 2015 – Urinary tract infection/male genital infection. J Infect Chemother. nov 2017;23(11):733-51.
83. Plessis L. La délivrance d'antibiotiques sans ordonnance dans le traitement de l'infection urinaire simple : étude exploratoire transversale décrivant la situation au sein de trois pays d'Amérique Latine. 9 juin 2016 [cité 29 oct 2019]; Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01336981>

## Annexes

*Annexe 1 : Extrait de la notice d'utilisation du test My test : infection urinaire distribué par le laboratoire Mylan*

### CONTENU

**LA BOÎTE CONTIENT LE MATÉRIEL NÉCESSAIRE POUR EFFECTUER 3 TESTS :**

**3 sachets protecteurs en aluminium hermétiquement fermés contenant :**

**- 1 Urinary Tract Infections bandelette-Test**

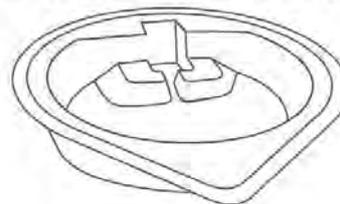


**- 1 sachet dessicant**

**1 légende de couleur**

**1 notice d'utilisation**

**3 coupelles en plastique  
pour recueillir l'échantillon d'urine**



\* Préparer une montre munie d'une trotteuse pour la lecture des secondes ainsi qu'un récipient pour l'urine, à savoir la coupelle fournie avec le test ou un récipient propre sans résidu de détergent.

\* Le sachet dessicant doit être jeté avec les ordures ménagères.

## PROCÉDURE

Il est recommandé d'utiliser les premières urines du matin pour effectuer le test, parce que les substances à identifier sont à leur concentration maximale dans ces urines. L'urine employée pour ce test ne doit pas entrer en contact avec l'eau ou avec des produits désinfectants ou des détergents.

**En particulier pour les femmes :** le test ne doit pas être effectué pendant les règles et jusqu'à 3 jours de distance de ladite période. L'échantillon d'urine ne doit pas être contaminé par des sécrétions vaginales parce qu'elles faussent les résultats. **Ne prendre aucune décision importante sur le plan médical sans avoir obtenu l'avis de votre médecin traitant.**

## PRÉLÈVEMENT DE L'URINE

Prélever un peu d'urine à l'aide de la coupelle fournie ou en utilisant un récipient propre sans résidu de détergent. S'assurer que le niveau d'urine atteint bien le trait de graduation. - FIG. A

**ATTENTION :** L'usage d'agent conservateur d'urine n'est pas recommandé. Si le test ne peut pas être fait dans l'heure qui suit la miction, réfrigérer l'échantillon immédiatement et le laisser revenir à température avant le test. Une conservation prolongée d'urine à température ambiante peut causer une prolifération microbienne avec comme résultat un changement du pH. Un changement vers le pH alcalin peut causer des résultats faux positifs avec la zone test des protéines. La contamination des échantillons d'urine avec les nettoyants de la peau contenant de la chlorexidine peut affecter les résultats de test des protéines.

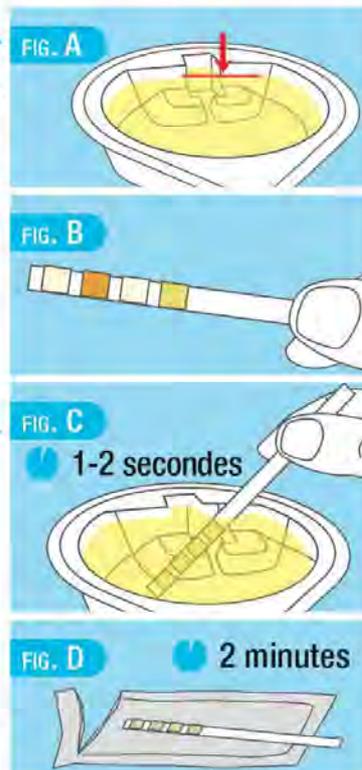
## EXÉCUTION DU TEST

1) Déchirer le sachet aluminium (à l'endroit de l'encoche) et sortir la bandelette-test. Ne pas toucher aux champs du test. - FIG. B

2) Immerger la bandelette-test dans l'urine recueillie.

**Attention :** S'assurer que les quatre champs sont complètement immergés pendant environ 1-2 secondes. - FIG. C

3) Ensuite, retirer la bandelette-test et éliminer l'excédent d'urine sur le bord du récipient sans utiliser de matière absorbante (par ex. une serviette en papier), afin d'éviter de mélanger les produits chimiques à partir des zones réactives adjacentes. Afin d'éviter que l'urine ne soit en contact avec d'autres surfaces, déposer la bandelette-test sur le sachet en aluminium ouvert. - FIG. D  
Puis, attendre 2 minutes. (Ne pas interpréter au-delà de 3 minutes.)



## PRINCIPE DU TEST :

**Leucocytes :** Ce test révèle la présence d'estérase de granulocyte. Les estérases séparent un ester d'acide-amino et de dérivé de pyrazole pour libérer un dérivé hydroxy-pyrazole. Ce pyrazole alors réagit avec un sel de diazonium pour produire une couleur allant du rose-beige au violet.

**Sang :** Ce test repose sur l'activité peroxydase de l'hémoglobine, qui catalyse la réaction du dihydroperoxyde de diisopropylbenzène et de la 3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine. La couleur qui en résulte vire de l'orange au vert ou bleu foncé.

**Nitrite :** Ce test dépend de la conversion du nitrate en nitrite sous l'action de bactéries à Gram négative dans l'urine. En milieu acide, le nitrite dans l'urine réagit avec l'acide p-arsanilique pour former un composé diazonium. Ce composé à

son tour se couple avec 1 N-(1-naphthyl)-éthylènediamine pour produire une couleur rose.

**Protéine :** Cette réaction est basée sur le phénomène connu comme "l'erreur protéique" des indicateurs pH, où un indicateur qui est fortement tamponné changera de couleur en présence de protéines (anions) au fur et à mesure que l'indicateur relâche des ions d'hydrogène aux protéines. Les couleurs vont du jaune au jaune-vert pour les résultats négatifs et du vert au vert-bleu pour les résultats positifs.

## INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

**LIRE LE RÉSULTAT APRÈS 2 MINUTES.**

**LIRE UN PAR UN LES RESULTATS OBTENUS POUR CHAQUE PARAMÈTRE.**

**Il est possible qu'il y ait différents tons et différentes intensités de couleur.**

**Il ne faut pas prendre en considération les colorations qui se trouvent sur le bord des champs du test et/ou après 3 minutes d'attente.**

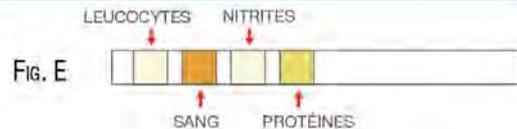
### RÉSULTAT NÉGATIF

Le champ du test LEUCOCYTES reste blanchâtre.

Le champ du test SANG reste jaune moutarde.

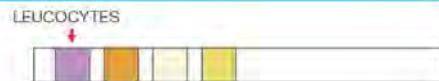
Le champ du test NITRITES reste blanc.

Le champ du test PROTÉINES reste jaunâtre.



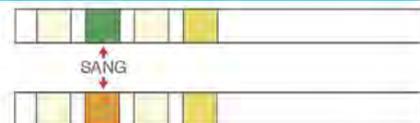
### RÉSULTAT POSITIF POUR LES LEUCOCYTES

Si le champ du test a changé de couleur en devenant violet, des leucocytes ont été identifiés dans l'urine (voir fig. E pour le résultat négatif).



### RÉSULTAT POSITIF POUR LE SANG

Si la couleur du champ d'essai est devenue verte (ou si quelques tâches vertes sont apparues sur le fond), cela indique qu'il y a du sang dans vos urines. (voir fig. E pour le résultat négatif).



### RÉSULTAT POSITIF POUR LES NITRITES

Si le champ du test a changé de couleur en devenant rose, des nitrites ont été identifiés dans l'urine (voir fig. E pour le résultat négatif).



### RÉSULTAT POSITIF POUR LES PROTÉINES

Si le champ du test a changé de couleur en devenant vert, des protéines ont été identifiées dans l'urine (voir fig. E pour le résultat négatif).



*Annexe 2 : Echange de courriels*

Sue 8 novembre 2020 à 17:56

À : Mélanie Kastlé <melanie.kastle@gmail.com>

Hi Mélanie,

I am very happy to help. It was very interesting for me too as I had to search for some of the answers. I have put some information here and also tried to answer your questions in your email.

To start with, we can buy some drugs much more easily in the UK than in France. Common drugs - like paracetamol, aspirin and ibuprofen, some antihistamines are for sale from almost any shop - certainly every supermarket will have them. And they are usually very cheap - I will pay less than £1 for 16 200mg ibuprofen tablets.

In the UK a number of different medical professionals can write prescriptions. Pharmacists have been prescribing in the UK since 2003, following the success of nurse prescribing. The review of prescribing, supply and administration of medicines (the second Crown Report) in 1999 proposed that new groups of professionals could apply for permission to prescribe in specific clinical areas. Pharmacists were among a number of professional groups, including nurses, midwives, physiotherapists, podiatrists, optometrists and radiographers, that were considered for enhancements to their prescribing rights. Pharmacists were the second group of health professionals to become non-medical prescribers, following nurses.

Usually, they will have to complete an additional course to be allowed to prescribe - and some professions are more restricted than others. If someone is allowed to prescribe drugs they are known as an 'Independent Prescriber'.

This website shows what each of them can prescribe. It's very complicated!

<https://psnc.org.uk/dispensing-supply/receiving-a-prescription/who-can-prescribe-what/>

All Pharmacists in the UK are regulated by the General Pharmaceutical Council. From their website I learned as of 20 November 2019, there were 58,085 pharmacists on their register, of which 9,142 are also independent prescribers. Their website has lots of information.

<https://www.pharmacyregulation.org/i-am-pharmacist>

In particular I thought this guide for pharmacist prescribers might be interesting  
- <https://www.pharmacyregulation.org/sites/default/files/document/in-practice-guidance-for-pharmacist-prescribers-february-2020.pdf>

They have evaluated Pharmacist prescribing here  
- <https://evidence.nihr.ac.uk/alert/nurses-and-pharmacists-can-prescribe-as-effectively-as-doctors/>

If I can help with anything else then please let me know. It was good fun.

Sue

Sent: Sunday, November 08, 2020 at 11:21 AM  
From: "Mélanie Kastlé" <[melanie.kastle@gmail.com](mailto:melanie.kastle@gmail.com)>  
To: Sue  
Subject: Melanie's thesis

Hi Sue !

I think it will be better to ask you some questions by email. First of all, I have to explain to you what is the subject of my work.

In France, pharmacists are going to be able to dispense some medicines without a prescription in case of pathologies such as urinary tract infection, allergy, sore throat. It includes antibiotics. I know that in other countries, pharmacists are allowed to dispense antibiotics without prescription. I want to know more about this, about the pharmacists' diplomas required, positives and negatives aspects for the economy, patients, etc. By this way, I could imagine what may happen in France, and what we should pay attention while dispensing antibiotics.

I thought it was the case in the United Kingdom, but after researching, I did not find any reglementary texts about it. So here are my questions.

If you have symptoms of urinary tract infection, can you buy an antibiotic in a pharmacy?

*Some pharmacists can prescribe antibiotics. Usually if they can, for UTIs they will do a urine test first. If the test is positive then they will prescribe the antibioics. But most of the time people would still go to their medical centre. For UTIs you would probably see a nurse. They can either prescribe or (in my doctor's surgery) they will ask the doctor to prescribe.*

If so, does the pharmacist ask you some questions like in a medical consultation ?

*Yes, they must carry out the same checks that a doctor would.*

Can you buy an antibiotic in any pharmacy, or only in some of them ? And if so, what is the difference between the two ?

*Only some pharmacies will have 'Independent Prescribers'. There isn't an easy way to know (no special sign). For example Boots is one of our biggest Pharmacy chain stores. Some shops have no pharmacy (more like a para pharmacy in France), some have a pharmacist - so you can get any prescription dispensed and some have independent prescribers.*

*For the 'Independent Prescriber' services some are offered as part of the NHS and some are offered privately.*

Also, I have some more general questions.

Is it possible to obtain a repayment, and how ?

*In England if you have an NHS prescription you pay a standard charge per item that's dispensed - currently £9.15. Most prescriptions are only for one month (some exceptions like statins, birth control). So, for example I get Estrogen gel on prescription from my doctor. One pump lasts for two weeks, so every prescription gives me two pumps - I pay £9.15 every month for those. If I also get my cream for rosacea at the same time, then I pay an extra £9.15 for that cream. If I think I will need more than one prescription every month then I can buy a Prescription Prepayment Certificate - which is £29.65 for three months or £105.90 for 12 months. I can then get as many prescription drugs as I need in a year. If it's possible to buy the drugs without a prescription then you CAN'T get them on prescription. Lots of people don't have to pay at all. For example if you are older than 60, under 18, on some benefits, suffer from some medical conditions.*

*In Scotland, Northern Ireland and Wales all NHS prescriptions are free.*

*Private prescriptions will be the cost of the drug - and you can't get those refunded.*

*Pharmacists then get paid by the government for the drugs they have dispensed. So, I think in France it is the patient who pays and claims back (most of) the cost from the Government - here the pharmacy does that.*

How long does it take to have a doctor's appointment?

*It depends. Access to doctors is very difficult - and worse in some areas than others. In my doctor's surgery if you have something 'urgent' then you can usually see (or since March have a telephone call with) a doctor the same day. For some common things like UTIs, cough, fever, sore throat you might see a nurse instead. If you have something less urgent then it could take a week or my worst case five weeks for an appointment. If you have a chronic condition that needs regular monitoring you usually try to book an appointment about four weeks before you need it.*

Do you think there are enough doctors, and are they well distributed in the country ? In France, lots of people have to wait a long time or to drive a lot to see a doctor. That is one of the reasons pharmacists may be allowed to dispense antibiotics.

*No we have a lot of problems with availability.*

*This survey shows the average wait is two weeks. <https://www.pulsetoday.co.uk/news/uncategorised/average-gp-waiting-times-exceed-two-weeks-for-first-time-ever/>*

*Also, there aren't enough pharmacies in rural areas. So doctor's surgeries in rural areas are allowed to also run a pharmacy. This means when you drive to see a doctor you can get the drugs you need from the same place. We are also having some drug shortages - so my doctor can check with the pharmacy which drugs are available when she writes the prescription.*

I'm sorry for all my questions, I tried to find answers on my own, but either my english is too bad, or I haven't read the right articles.

*It is really hard to find the information - and much easier for me to easily decide something is not useful. I would be hopeless if I was searching in French!*

Feel free to add anything you think would be useful for my work.

Thank you so much for helping me. Kind regards,

Mélanie

## Enquête sur la prise en charge ambulatoire de la cystite simple à travers le monde

Cette enquête est réalisée dans le cadre de ma thèse d'exercice en Pharmacie. Après une courte partie destinée à connaître votre milieu d'exercice, vous pourrez répondre à quelques questions sur la cystite et sa prise en charge dans votre officine. Cette enquête me permettra de faire une comparaison entre les prises en charge française et internationales, ainsi qu'entre les recommandations et les pratiques courantes sur le terrain. Les réponses sont bien sûr anonymes.

Je vous remercie de votre participation. Si vous souhaitez ajouter ou préciser quelque chose, vous pouvez me contacter par email à [melanie.kastle@gmail.com](mailto:melanie.kastle@gmail.com).

Vous êtes  un homme  une femme

### Partie I : Votre exercice

1 – Quel est votre poste dans la pharmacie :

2 – Votre officine :

- Fait partie d'un groupement discount
- Se trouve dans une galerie marchande
- Fait partie d'une maison de santé
- Aucune de ces propositions

3 – Vous exercez dans un milieu (merci de préciser la ville) : .....

- Rurale
- Semi-rurale
- Urbain

4 – Combien de personnes servez-vous en moyenne par jour ? ...

## Partie II : Prise en charge de la cystite

1 – Quels médicaments sont utilisés dans le traitement de la cystite ? (Numérotez par ordre de préférence)

- Amoxicilline                       Nitrofurantoïne                       Quinolones
- Sulfamethoxazole/triméthoprine       Fosfomycine                       Pivmecillinam
- Autres pénicillines
- Autres (précisez) : .....

Un patient se présente et décrit des symptômes évoquant une cystite. Il n'a pas vu son médecin et n'a pas d'ordonnance.

2 – Vous orienterez le patient vers un médecin s'il présente une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Homme       Diabète       Grossesse       Enfants < .... Ans (précisez l'âge)
- Prise d'antibiotiques, pour une autre raison, récente       Autres : .....

3 – Vous orienterez le patient vers un médecin s'il présente un ou plusieurs des symptômes suivants : (plusieurs réponses possibles)

- Hématurie       Fièvre       Douleurs dans les fosses lombaires
- Pyurie       Connaissance d'une anomalie morphologique de l'appareil urinaire
- Autres (précisez) : ...

4 – Vous ne pouvez pas donner d'antibiotique. Que pouvez-vous lui conseiller en attendant de voir son médecin ?

- Rien       Règles hygiéno-diététiques       Antalgiques       Antispasmodique urinaire
- Antiseptique urinaire
- Des produits sans ordonnance à base de cranberry
- Des produits sans ordonnance à base d'huiles essentielles
- Des produits sans ordonnance à base d'autres plantes
- Des produits sans ordonnance contenant un mélange de plantes et d'huiles essentielles
- Des probiotiques
- Autres (précisez) : .....

5 – Quels conseils associez-vous à la délivrance de façon systématique ? (plusieurs réponses possibles)

Boire beaucoup d'eau     Ne pas se retenir d'uriner     Ne pas porter de vêtements trop serrés

Porter des sous-vêtements en coton     S'essuyer d'avant vers l'arrière

Uriner après chaque rapport sexuel

Autres (précisez) : ....

6 – Bien que la délivrance d'antibiotiques soit soumise à prescription obligatoire, vous arrive-t-il de délivrer un antibiotique ? Si oui, lequel et dans quelles conditions ? (Pour rappel ce questionnaire est anonyme et n'est pas destiné à vous juger mais bien à faire une comparaison entre les pratiques des pharmaciens dans différents pays)

## Survey on the management of uncomplicated cystitis worldwide

I'm a french pharmacist student. This survey is carried out as part of my PhD thesis in pharmacy. It is divided in three parts. The first one consists of a few questions about the health system in your country. It will help me to understand better how patients are treated. The second part is about your exercise and the third one is about the management itself.

I thank you for your help. If you want to add or precise something, you can send me an email at [melanie.kastle@gmail.com](mailto:melanie.kastle@gmail.com). I will try my best to discuss with you in english.

You are  a man  a woman

When did you obtain your diploma ? : ....

### Part I : Health system

1 – Does the patient have to advance for his or her health care costs ?

- Yes, in totality
- Yes, in part
- No

2 – What are the conditions for the patient to not advance health care costs, or just in part ?

- age (specify : .....)
- income
- some medical conditions
- others : .....

3 – If the patient does not advance health care costs, or just in part , who pays the rest of costs ?

- Health care system
- Public insurance
- Private insurance
- Other : .....

4 – In this case, is it possible for patients to obtain a refund ?

- Yes  No

5 – If so, by what means ? (several answers possible)

- Refund by health care
- Private insurance
- Public insurance
- Other : .....

6 – What are the conditions to be refund for medicines ? (several answers possible)

- Age (which one? : .... )
- Doctor's prescription
- Some medical conditions
- Other : ....

7 – Is the dispensing of medicines subject to the presentation of a prescription?

- Yes
- No
- It depends on the medication

## Part II : Your work

1 – What is your job in the pharmacy ? : .....

2 – Your pharmacy :

- Is an entity in its own right
- Is a part of a franchise
- Can be found in a supermarket
- Other : ....

3 – What can you sell in your pharmacy ? (several answers possibles)

- Medicines  Medical devices
- Health care products (dietary supplement, cosmetics, parapharmacy...)
- Food
- Others : ....

4 – You practice in a :

- Rural environnement
- Semi-rural environnement
- Urban environnement

5 – In which city do you work ? : .....

6 – How many people visit your pharmacy per day (average) ? ...

## Part III : management of cystitis

1 - What are the medicines used to treat a cystitis ? (Please number in order of preference)

- Amoxicillin  Nitrofurantoin  Quinolone
- Sulfamethoxazole/trimethoprim  Fosfomicin  Pivmecillinam
- Others penicillines
- Other (specify) : ....

A patient presents himself and describes symptoms suggestive of cystitis. He has not seen his doctor and does not have a prescription.

2 – You will refer the patient to a doctor if he presents one or more of the following characteristics :

- Male  Diabetes  Pregnancy  Children < .... Years-old (specify age)
- Taking antibiotics for any reason recently
- Other (specify) : ....

3 – You will refer the patient to a doctor if he presents one or more of the following symptoms :

- Haematuria  Fever/chills  Back pain
- Pyuria  Knowledge of a morphological abnormality of the urinary tract
- Other (specify) : ....

4 - Are you allowed to deliver him an antibiotic without a prescription? (Amoxicillin, Fosfomycin, Nitrofurantoin, others...)

Yes : specify which one(s) ....

No

5 – Do you use a urine test strip before delivering an antibiotic without prescription ?

Yes  No

6 – The patient does not have a prescription and you cannot dispense an antibiotic. What can you dispense or advise while waiting to see a physician ?

Nothing  Hygiene-dietary rules  Painkiller  Urinary antispasmodic

Urinary antiseptic

Over-the-counter cranberry-based products

Over-the-counter products based on essential oils

Over-the-counter products based on other plant extracts

Over-the-counter products based on both essential oils and plant extracts

Probiotics

Others (specify) : ....

7 – What advice do you associate each time with dispensing ? (several answers possible)

Drink a lot of water  Do not hold back from urinating  Do not wear tight clothes

Wear cotton underwear  Wipe from front to back

Urinate after each sexual intercourse

Others (specify) : ....

## Annexe 5 : Questionnaire en japonais

### 単純嚢胞炎の外来管理サポートについての世界調査

私の名前はメラニーです。フランス人です。この調査は私の薬学博士論文の一部のために行います。ご協力お願い致します。この調査は三部に分かれています。一部は、日本の健康保険制度について理解するためのものです。二部は、日本の薬剤師の職域についてです。最後に、第三部は、日本の薬剤師がどのように単純嚢胞炎の患者に対応するかについてです。

不十分な点（追加が必要）や不明瞭な点がありましたら、お手数ですがこちらのメール [melanie.kastle@gmail.com](mailto:melanie.kastle@gmail.com) にご連絡下さい。ご協力頂きありがとうございます。

まずは、貴方の性別を教えてください。

男

女

#### 一部： 健康保険制度

1 患者は医療費を前払いする必要がありますか。

はい、いつも

はい、部分敵に

いいえ

2 どのような場合、患者は医療費の全額あるいは一部を前払する必要がありますか。

年齢（何歳以上／何歳以下の場合 \_\_\_\_\_ ）

収入

病気による（ \_\_\_\_\_ ）

その他

3 もし、患者が医療費を前払する必要がない場合、あるいは一部分のみ支払えば良い場合は、残りの部分を誰（どの機関）が支払いますか。

国民健康保険

保険会社の医療保険

公立の医療保険

その他 \_\_\_\_\_

4 患者は医療費の払い戻し請求ができますか。

治療費  はい  いいえ

薬代  はい  いいえ

5 4がはいの場合、どのように払い戻されますか。(複数回答が可能)

- 国民健康保険
- 保険会社の医療保険
- 公立の医療保険
- その他 ( \_\_\_\_\_ )

6 払い戻しの条件はありますか。(複数回答が可能)

- 年齢(何歳以上/何歳以下の場合 \_\_\_\_\_ )
- 医師の処方箋
- 病気による( \_\_\_\_\_ )
- その他 ( \_\_\_\_\_ )

7 薬剤師が、薬局で薬を処方するには、医師の処方箋が必要ですか。

- はい
- いいえ
- 薬による

#### 二部：薬剤師の職域

① 薬局で何の職がありますか。( \_\_\_\_\_ )

② 貴方の薬局は

- 薬だけ売る
- フランチャイズ
- デパート/コンビニの中にある
- その他 ( \_\_\_\_\_ )

③ 薬局で何を売ることができますか。

- 薬
- 医療機器(眼鏡/補聴器等など)
- 健康関連製品(栄養補助食品など)
- 食品
- その他 ( \_\_\_\_\_ )

④ 貴方の薬局はどこにありますか。

- 都市以外の町や村
- 都市の郊外
- 都市

都市や村、町の名称： ( \_\_\_\_\_ )

その都市や、村、町の人口： ( \_\_\_\_\_ )

⑤ 貴方は一日平均何人のお客様に対応しますか

( \_\_\_\_\_ )人

三部：単純嚢胞炎の治療について

1 何の薬を単純嚢胞炎の治療に用いますか

- アモキシシリン ニトロフラントイン ニューキノロン  
ST合剤 (Trimethoprim/sulfamethoxazole) ホスホマイシン  
ピブメシリナム (Pivmecillinam) 他のペニシリン  
その他 (薬品名: \_\_\_\_\_)

以下の場合どのように対応しますか：

患者が貴方の薬局に来て単純嚢胞炎の症状を訴えました。この患者はまだ病院に行っておらず、医師の処方がありません。

2 以下のうち一つあるいはいくつかの条件があったら病院に行くことを推奨します。

- 男性 糖尿病 妊娠 子供<(\_\_\_\_\_)歳以下(年齢を書いてください)  
別の理由で、抗生物質を服用中である(または最近服用した)

3 以下のうち一つあるいはいくつかの症状があったら病院に行くことを推奨します。

- 血尿 熱 背中下部の痛み 膿尿  
尿路系の形態学的異常 その他(症状: \_\_\_\_\_)

4 患者に抗生物質を処方できますか

- はい、(薬品名: \_\_\_\_\_)  
いいえ

5 はいの場合、抗生物質を処方する前に、尿検査をしますか。

- はい  
いいえ

6 抗生物質を処方できません。患者が医師の診断を受けるまでの間、どのような対応をしますか。

- 何もしない 食事や衛生についての指導 鎮痛剤 尿の抗痙攣薬  
尿の殺菌剤 クランベリーをベースにした非処方薬  
精油をベースにした非処方薬  
植物をベースにした非処方薬  
精油と植物をベースにした非処方薬  
その他の対応(どのような対応ですか: \_\_\_\_\_)

7 薬を処方する際、どのような説明やアドバイスをいつもしますか。(複数回答が可能)

- たくさん水を飲む 尿意をがまんしない きつい服を着ない  
綿の下着を着る 前から後ろに拭く 性交後、必ず排尿する  
その他の(どのような説明やアドバイスでか: \_\_\_\_\_)

# Pharmacy advice and dispensing for the management of the uncomplicated cystitis in women : state of play in France and international examples

## RESUME en Anglais :

Faced with the increase in medical deserts, governments are looking for ways to improve people's access to healthcare. One of the pillars of this improvement is the pharmacist. Pharmacists' practices have evolved considerably in recent years, particularly in the United Kingdom and Quebec where they can dispense prescription-only drugs. In France and Japan, however, reforms have been slower. The French government is considering authorising pharmacists to dispense prescription-only medicines for benign conditions such as uncomplicated cystitis. This thesis provides an overview of the management of this condition in France : recommendations, monitoring of resistance, non-drug management by pharmacists, and current legislation. Similarly, it presents the management in different countries : the United Kingdom, Quebec, Japan and Latin America. A comparison of management is then made through a questionnaire for pharmacy professionals.

**AUTEUR** : Mélanie KASTLÉ

**TITRE** : CONSEILS À L'OFFICINE ET DISPENSATION POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA CYSTITES SIMPLE CHEZ LA FEMME : ÉTAT DES LIEUX EN FRANCE ET EXEMPLES INTERNATIONAUX

**DIRECTEUR DE THÈSE** : Dr Fabien DESPAS

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE** : Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse le 6 avril 2022

---

**RESUME en français :**

Face à l'augmentation des déserts médicaux, les gouvernements cherchent des façons d'améliorer l'accès aux soins des populations. Un pilier de cette amélioration repose sur le pharmacien d'officine. Les pratiques du pharmacien ont beaucoup évolué ces dernières années, notamment au Royaume-Uni ou au Québec avec la possibilité de dispenser des médicaments à prescription médicale obligatoire. En France et au Japon en revanche, les réformes sont plus lentes. Un des axes de réflexion du gouvernement français est d'autoriser la dispensation de médicaments à prescription obligatoire par les pharmaciens, dans le cadre de pathologies bénignes telles que la cystite simple. Ce travail fait un état des lieux de la prise en charge de cette pathologie en France : recommandations, suivi des résistances, prise en charge non médicamenteuse par le pharmacien, législation en vigueur. De la même façon, il présente la prise en charge dans différents pays : le Royaume-Uni, le Québec, le Japon et l'Amérique Latine. Une comparaison des prises en charge est ensuite réalisée au travers d'un questionnaire destiné aux professionnels de la pharmacie.

---

**Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse**

---

**DISCIPLINE administrative** : PHARMACIE

---

**MOTS-CLES** : Cystite – infection urinaire – antibiotiques – dispensation – conseil – pharmacien – France – Royaume-Uni – Québec – Japon

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Paul Sabatier Toulouse III – Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35 chemin des Maraîchers – 31062 Toulouse CEDEX