



**HAL**  
open science

# Introduction de la prescription pharmaceutique : étude de la dispensation sous protocole dans la prise en charge de la cystite simple de la femme en France

Arthur Piraux

## ► To cite this version:

Arthur Piraux. Introduction de la prescription pharmaceutique : étude de la dispensation sous protocole dans la prise en charge de la cystite simple de la femme en France. Médecine humaine et pathologie. Université d'Angers, 2022. Français. NNT : 2022ANGE0081 . tel-04368919

**HAL Id: tel-04368919**

**<https://theses.hal.science/tel-04368919v1>**

Submitted on 2 Jan 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# THÈSE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITÉ D'ANGERS

ÉCOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie Santé*

Par **Arthur PIRAUX**

**Introduction de la prescription pharmaceutique : étude de la dispensation sous protocole dans la prise en charge de la cystite simple de la femme en France**

Thèse présentée et soutenue à Angers, le jeudi 1<sup>er</sup> décembre 2022

Unité de recherche : Micro Et Nanomédecines Translationnelles | MINT

## Rapporteurs avant soutenance :

Véronique MAUPOIL

Professeure des Universités, Université de Tours

Clarisse DIBAO-DINA

Professeure des Universités, Université de Tours

## Composition du Jury :

Présidente : Isabelle RICHARD

Professeure des Universités, directrice de l'École des hautes études en santé publique

Examinateur : Yves MICHIELS

Assistant de Recherche, Université de Lausanne

Dir. de thèse : Sébastien FAURE

Professeur des Universités, Université d'Angers

Co-dir. de thèse : Aline RAMOND-ROQUIN

Professeure des Universités, Université d'Angers



*« Pour moi, le médecin qui ne peut pas s'appuyer sur un pharmacien de premier ordre est un général qui va à la bataille sans artillerie. »*

Jules Romains  
Artiste, écrivain, Poète (1885 - 1972)

# Remerciements

## ***À Madame la Professeure Véronique MAUPOIL,***

Vous avez accepté de juger mon travail, et de le rapporter.  
Je vous remercie très sincèrement pour avoir accepté ce rôle, mais également pour tout le travail fourni à l'égard de la formation des étudiants en Pharmacie.  
Veuillez recevoir l'assurance de ma considération distinguée.

## ***À Madame la Professeure Clarisse DIBAO-DINA,***

Vous avez accepté de juger mon travail, et de le rapporter.  
Je vous remercie de l'honneur que vous me faites, et de l'accueil réservé à ma demande. Une fois encore, la transdisciplinarité sera mise à l'honneur.  
Veuillez croire à mes sentiments cordiaux et respectueux.

## ***À Madame la Professeure Isabelle RICHARD,***

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, mais également de présider ce jury.  
Mes remerciements ne concernent pas uniquement le rôle que vous tenez durant cette thèse, mais bel et bien celui que vous avez tenu tout au long de ma vie étudiante. La confiance que vous m'avez accordée m'a permis de réaliser de nombreux projets et d'en arriver là aujourd'hui. Votre parcours, votre engagement à l'égard des étudiants de l'Université d'Angers, et d'ailleurs, resteront une exemplarité.  
Veuillez agréer l'expression de mon profond respect.

## ***À Monsieur le Docteur Yves MICHIELS,***

Vous avez accepté de juger mon travail, et de participer au jury.  
Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ma demande. Votre parcours, novateur et atypique, reflète en partie ma vision de la pharmacie de demain, véritable lieu de soin et de recherche.  
Veuillez recevoir mes salutations les plus sincères.

## ***À Madame la Professeure Aline RAMOND-ROQUIN,***

Tu as accepté de codiriger cette thèse, et d'apporter toute ton expertise dans le domaine des soins primaires à mon travail de recherche. Ta perspective, riche de tes expériences françaises et canadiennes, m'a permis d'entrevoir un avenir plus serein pour la recherche officinale. Une fois encore, la collaboration médecin – pharmacien a été mise en avant, et a porté ses fruits.  
Je te prie de croire en l'assurance de toute ma gratitude.

## ***À Monsieur le Professeur Sébastien FAURE,***

Tu n'as pas accepté, mais bel et bien proposé de diriger cette thèse. Ce travail de recherche n'est ni plus ni moins le fruit d'une collaboration et d'une confiance pleine et entière. A travers ces quelques années passées à tes côtés, tu m'as aidé, encouragé, et soutenu dans mon rêve le plus fou, celui de concilier la pratique officinale et la recherche en officine. Et ce, dans l'objectif de transmettre la connaissance aux autres. Il m'est impossible de résumer en quelques mots tout ce que tu m'as apporté, mais sache que cette thèse ne serait rien et n'existerait pas sans toi.  
Je te prie de considérer toute ma sympathie et mon profond respect à ton égard.

### **À ma famille,**

Vous, qui m'avez soutenu sans commune mesure, depuis toujours, et bien souvent sans comprendre la finalité même de mon travail. Je ne saurai compter le nombre de fois où vous m'avez posé la question « alors tu en es où dans ta recherche, ça avance ? ». Question à laquelle j'essayais de répondre le plus objectivement possible, en vous donnant l'espoir d'une avancée mineure, peut-être aussi pour me rassurer moi-même. Cinq années plus tard, je peux enfin vous le dire, ça avance !

Je m'excuse auprès de toutes et tous de ne pas être présent aussi souvent que je le souhaiterais. Mon emploi du temps n'est pas celui d'un cheminot (*vous vous reconnaitrez !*), mais je faisais et continuerai à faire mon maximum. Ces moments passés ensemble étaient pour moi une bouffée d'oxygène.

Papa et maman, difficile de saluer votre dévouement à mon égard. Vos visites surprises, et l'aide précieuse durant mon déménagement, m'ont permis de me consacrer sereinement à l'écriture de ce manuscrit. Quant à toi Louise, merci pour les photos de mon neveu préféré, permettant de m'évader quelques instants.

À mon plus grand regret, plusieurs ne sont plus ici parmi nous, et n'auront la possibilité de lire ce travail. N'oubliez pas la promesse que je vous ai faite, à chacun d'entre vous, celle d'aller au bout de mes rêves, même les plus fous... Moi, je ne vous oublie pas.

### **À mes amis,**

Je commencerai par ma seconde famille, les Emeret, ceux qui me connaissent depuis toujours. Nous avons partagé tant de bons moments, ensemble. Cette amitié indéfectible est aussi ce qui m'a permis d'en arriver là. Je continuerai de profiter de visites improvisées pour passer un peu de temps en votre compagnie. Une fois encore, nous célébrerons cette thèse autour d'un Cocteaux !

Etienne et Mélina, mes amis depuis toujours. Avec vous aussi nous en avons partagé des choses. Nos vies ont pris des directions différentes, nous n'avons plus l'occasion de nous voir aussi souvent que nous le souhaitons, et pourtant nous gardons un contact régulier. La raréfaction de ces moments n'est que le témoin de retrouvailles d'autant plus festives et attendues.

Faisons place aux Maguys, pour qui cette année est riche en rebondissements pour un très grand nombre d'entre nous. Au-delà du cap de la trentaine qui nous a tous frappé, nous avons toujours autant de plaisir à nous retrouver pour rire et partager des moments de convivialité comme au bon vieux temps. Cette amitié se doit de durer, et j'y veillerai personnellement !

Je pense également à toutes celles et ceux avec qui j'ai eu la chance de travailler, mais aussi et surtout de contribuer à la vie associative de nos territoires. Je ne peux que me réjouir de continuer à partager des moments privilégiés avec vous. En premier lieu, la team Fé2A, Maëva, Margaux, Safia et Victor, les dynos que nous sommes sont toujours debout ! Comment ne pas citer la GreenTeam, bien trop nombreuse pour être citée. Notre dernière escapade en milieu champêtre a encore eu raison de souvenirs mémorables. Et plus récemment, je ne reviendrai pas sur la clôture d'une soirée mémorable (merci Jeannou) autour de *Reggae Night* ! Quant à toi, Momo, je veillerai sur toi comme un grand frère pour que tu puisses suivre mes traces avec le moindre trac (et oui, tu seras bien occupée !).

### **À mes collègues**

Tout d'abord à ceux qui partagent / ont partagé mon « bocal à poisson », c'est à dire Flavien et Hichem, à la fois isolé du monde extérieur mais aux premières loges du rez-de-jardin. Nous avons tenté de survivre, confinés de notre côté. Je pense également à Jaqueline, Camille, Nicolas, Samuel et Sébastien (*dont le pare-soleil que l'on appelle également un iMac vient de déménager...*). Une pensée très sincère pour Brigitte, qui du haut de ses talons compensés fait vivre la filière une main de maître. Difficile de rivaliser quand on voit toute l'énergie apportée dans l'intérêt des étudiants.

Plus globalement, et là aussi il m'est difficile de tous les citer, tous les autres personnels de la Faculté avec qui j'ai eu la chance de partager des moments, où même échanger. J'en profite pour m'excuser auprès des agents d'accueil ; rarement bon élève car très souvent le dernier à sortir de la fac ...

Je voudrais saluer plus spécialement Kévin, Laurent, Michel, Stellio, Peter et Joël, avec qui j'ai eu plaisir à travailler durant la mobilisation de l'Université d'Angers au cours du premier confinement. Bien au-delà d'une expérience professionnelle, il s'agissait d'une expérience humaine. Vous reconnaîtrez quelques souvenirs de ces moments à l'issue de la soutenance...

Comment ne pas citer mes collègues officinaux, et tout d'abord mes titulaires, M et Mme FRAUDIN qui, convaincus de l'intérêt de mon projet de recherche m'ont permis de m'absenter quand le besoin s'en faisait sentir. Le retour régulier en officine était aussi pour moi un moyen de faire retomber la pression et de retrouver la civilisation qui nous manque tant quand nous sommes obnubilés dans notre recherche.

### ***À celles et ceux qui ont cru en moi***

Cette thèse n'aurait pu voir le jour sans le soutien indéfectible de l'URPS Pharmaciens de la région des Pays de la Loire, et plus spécifiquement d'Alain GUILLEMINOT et Anne-Claire OGER. Merci à tous les deux pour l'appui, sous ses multiples facettes, et m'avoir ouvert les portes, notamment de l'ARS. Cette même ARS sans qui mon inscription en doctorat n'aurait pu avoir lieu. Merci pour l'écoute et l'accueil accordé à mon projet. Nous partageons un objectif commun, celui d'améliorer la prise en soins sur le territoire, et j'espère très sincèrement que mon étude pourra apporter un éclairage sur ce point. Anne-Claire, je n'ai pas oublié le croque-monsieur que nous devons partager depuis tant de temps !

Je salue également Patrick SAULNIER qui m'a accordé sa confiance et également accueilli au sein de son laboratoire. Bien que les nanoparticules demeurent encore très mystérieuses pour moi, j'ai été ravi que de pouvoir compter sur ta bienveillance.

Odile et Brigitte, vous qui croyez en l'officine comme personne, vous qui avez su m'épauler durant ce travail de recherche en acceptant de participer à mon comité de suivi, je vous suis reconnaissant du temps que vous m'avez accordé, et plus globalement celui consacré aux étudiants. J'espère que nous aurons l'occasions de continuer à travailler ensemble, à minima d'échange sur l'avenir.

Plus globalement, les membres du Collège des pharmaciens conseillers maîtres de stage qui ont su me motiver, me soutenir, renforcer mon souhait de bouger les lignes. Toujours un plaisir que de vous revoir régulièrement durant nos réunions parisiennes.

Bénéficier du soutien institutionnel de mes consœurs et confrères à travers l'Ordre, tant sur le plan régional que national, a également été important à mes yeux. Je porte l'espoir de voir se développer la recherche en officine, véritable tremplin pour le développement des nouvelles missions du pharmacien de demain.

Je ne peux terminer ces remerciements sans évoquer le soutien, indéfectible, de la Faculté de Santé. Malgré mon projet fou, celui de concilier enseignement, recherche, et pratique officinale, vous avez apporté votre caution dans bien des situations. J'espère de tout cœur être en mesure de vous rendre la pareille et venir grossir les rangs de notre Faculté dans un proche avenir...

# Liste des abréviations

ACSS : *Acute Cystitis Symptom Score*

ANSM : Agence nationale de la sécurité des médicaments et des produits de santé

ARS : Agence régionale de santé

BU : Bandelette urinaire

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CNU : Conseil national universitaire

COVID-19 : *Coronavirus Disease 19*

CPP : Comité de protection des personnes

CPTS : Communautés professionnelles territoriales de santé

DPC : Développement professionnel continu

DRCI : Direction de la recherche clinique et de l'innovation

ECBU : Examen cytbactériologique des urines

ESP : Équipes de soins primaires

HAS : Haute autorité de santé

HPST (Loi) : Loi « Hôpital, patient, santé, territoire »

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

MAST : Maître de conférences associé ou invité temporaire

MCU : Maître de conférences des universités

MSP : Maisons de santé pluridisciplinaires

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAST : Professeur des universités associé ou invité temporaire

PU : Professeur des universités

ReSP-IR : Recherche en soins primaires interrégional

RIPH : Recherche impliquant la personne humaine

SAU : Services d'accueil des urgences

SNDS : Système national des données de santé

SPIILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

URPS : Union régionale des professionnels de santé



# Sommaire

CONTEXTE .....	2
INTRODUCTION .....	5
UN CHANGEMENT DE PARADIGME : DU PHARMACIEN DISPENSATEUR AU PHARMACIEN PRESCRIPTEUR .....	8
1. Article 1 : Le pharmacien en tant que prescripteur .....	10
RECOURS AUX ANTIBIOTIQUES DANS LES INFECTIONS URINAIRES DE LA FEMME : DES RECOMMANDATIONS À LA PRATIQUE.....	34
1. Article 2 : Évolution de la prise en charge des infections urinaires chez la femme....	36
2. Article 3 : Évaluation de la conformité de la prise en charge de la cystite selon les recommandations françaises.....	46
DISPENSATION SOUS PROTOCOLE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA CYSTITESIMPLE DE LA FEMME : L'ÉTUDE PHARMACYST' .....	60
1. Article 4 : Validation linguistique du questionnaire ACSS .....	64
2. Article 5 : Protocole de l'étude PharmaCyst' .....	71
DISCUSSION .....	89
CONCLUSION .....	93
BIBLIOGRAPHIE.....	94

## Contexte

En France, la dernière décennie a été le témoin de changements majeurs pour le métier de pharmacien ; cette transformation a été encore plus marquée pour le pharmacien d'officine, en contact direct avec les patients. La Loi « Hôpital, patient, santé, territoire », plus communément appelée « Loi HPST » et promulguée en 2009, a été le point de départ de l'avènement des nouvelles missions confiées au pharmacien<sup>1</sup>. Et pour cause, en plus de sa mission première consacrée à la délivrance des médicaments et des produits de santé, le pharmacien devient un acteur majeur de la prévention et la promotion de la santé. Cela s'est traduit de différentes manières.

Tout d'abord, l'accompagnement des patients, atteints de maladies chroniques, a été renforcé par la réalisation d'entretiens pharmaceutiques<sup>2</sup>. Initialement réservés aux médicaments anticoagulants et aux traitements de l'asthme en 2013, ils ont été étendus aux patients âgés et polymédiqués avec les bilans partagés de médication en 2018, puis à l'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux en 2021. A l'issue de différents entretiens menés dans un espace de confidentialité, le pharmacien est à même d'apprécier les connaissances du patient à l'égard de sa thérapeutique, mais également ses possibles difficultés dans son environnement de vie. Le pharmacien proposera différents outils au patient pour l'aider à mieux comprendre son traitement, mieux le prendre, mais également limiter la survenue des effets indésirables. En effet, derrière ces entretiens pharmaceutiques se cachent des enjeux de santé publique, telle que l'amélioration de l'observance, la diminution de la iatrogénie médicamenteuse, pouvant elle-même conduire à l'hospitalisation des patients, le plus souvent âgés et polymédiqués. Des études en faveur de ces résultats, témoignant de l'efficacité de cette pratique, sont de plus en plus disponibles, en France comme dans le reste du monde<sup>3-7</sup>. A noter que même si le lancement des entretiens pour les patients sous antivitamine-K semblait prometteur avec plus de 60% des officines engagées dans ce dispositif, la participation est vite redescendue<sup>8</sup>. Les pharmaciens font remonter des difficultés organisationnelles, souvent un manque de temps, un manque de reconnaissance du travail fourni par la rémunération attribuée à cette mission, ou encore un manque d'appétence et un défaut de formation pour la conduite de ces nouvelles missions<sup>9</sup>.

La France, comme beaucoup de pays développés se voit confronté à un défi de taille, le vieillissement de sa population. Ainsi, au 1<sup>er</sup> janvier 2020, l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) rapportait que plus de 20% de la population française était âgée d'au moins 65 ans et plus de 10% de la population avait au minimum 75 ans<sup>10</sup>. Ces chiffres ne font qu'augmenter depuis le début du 21<sup>ème</sup> siècle et les projections démographiques vont dans ce sens. Il est estimé que les personnes âgées de plus de 65 ans représentaient un peu moins de 30% de la population française, elle-même estimée à plus de 76 millions d'habitants. La transition démographique impacte directement notre système de santé, en témoigne l'augmentation de la demande de soins par la population à laquelle les professionnels de santé ont de plus en plus de mal à répondre. Les exercices coordonnés telles que les maisons de santé pluridisciplinaires (MSP), les équipes de soins primaires (ESP) ou encore les communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS) sont encouragées. Ces nouveaux modes d'exercice ont vocation à regrouper des professionnels de santé, issus de filières et spécialités variées, en un même lieu ou sur un territoire donné, pour consolider l'accès aux soins de la population et améliorer les conditions d'exercice des soignants<sup>11</sup>. Cependant, les inégalités territoriales d'accès aux soins et la démographie médicale sont parfois insuffisante pour répondre au besoin de la population.

Devant cette difficulté à répondre à des besoins en santé, il est observé par voie de conséquence une augmentation de la demande en soins non programmés. Il s'agit de demandes de soins considérées comme « urgentes » par les patients, mais ne relevant pas d'un plateau technique d'un centre hospitalier. À l'issue d'un rapport remis au Ministère de la santé par le député Thomas MESNIER en 2018, s'en est suivi une loi modifiant l'organisation de notre système de santé<sup>12,13</sup>. L'objectif premier étant de faire face aux tensions liées à la démographie médicale, mais aussi et surtout de lisser les inégalités territoriales<sup>14</sup>. La loi de financement de la sécurité sociale qui s'en est suivi a introduit la possibilité d'expérimenter de nouvelles organisations dans le système de santé<sup>15</sup>. Ce dispositif est plus communément appelé « expérimentation par l'article 51 ». Bien qu'il s'agît de la voie initialement envisagée, la publication du protocole national avant le dépôt du projet d'expérimentation a contraint l'utilisation d'une solution autre. Même si le décret d'application de la dispensation sous protocole n'est paru qu'en janvier 2021, la loi a quant à elle été publiée en mars 2020<sup>16</sup>. C'est à travers cette mesure que le pharmacien d'officine a été autorisé à prendre en charge des affections bénignes, telles que la cystite simple de la femme, la rhino-conjonctivite ou encore l'angine à streptocoque A<sup>17</sup>. Il est important de souligner que le pharmacien doit avoir bénéficié d'une formation adaptée et appartenir à un exercice coordonné pour pouvoir appliquer de tels protocoles, préalablement validés par la Haute autorité de la santé (HAS).

Enfin, il semblait important d'évoquer la place des pharmaciens d'officine durant la pandémie de COVID-19 (*Coronavirus Disease-19*). Cette crise sanitaire a été le témoin du rôle endossé par les pharmaciens d'officine, mais également un catalyseur pour toute la profession. À la croisée de la prévention, avec la vaccination contre la COVID-19, mais également le dépistage et le diagnostic, avec la réalisation des tests antigéniques et sérologiques, les pharmaciens ont contribué très largement à la prise en soins des patients. Et pour cause, pour éviter toute interruption de traitement médicamenteux, ils ont été autorisés à prolonger des ordonnances échues durant le premier confinement<sup>18-20</sup>. À noter que ces mesures ont été accueillies très favorablement par la population française. Concernant plus spécifiquement la vaccination contre la COVID-19, les Français ont plébiscité ce nouveau service pharmaceutique. Ils évoquaient notamment une facilité d'accès à l'officine et de prise de rendez-vous (notamment par rapport aux vaccinodromes), un gain de temps, et une confiance envers le pharmacien pour l'injection du vaccin<sup>21</sup>. Ainsi, les pharmaciens d'officine sont devenus les premiers effecteurs de la vaccination contre la COVID-19 en ville, et le premier lieu de dépistage<sup>22,23</sup>.

Pour répondre à cette crise, de nombreuses mesures temporaires ont été prises, mais certaines ont vocation à se poursuivre. La vaccination en est un très bon exemple. Rappelons que la vaccination antigrippale a été rendue accessible en pharmacie à l'autonomie 2019, mais ne concernait que les personnes ciblées par les recommandations vaccinales. Depuis la campagne 2021-2022, le pharmacien est en mesure de vacciner tous les adultes désirant se protéger de ce virus. Cette évolution se poursuit avec une extension du champ vaccinal offert aux pharmaciens. Et pour cause, la HAS recommande de s'appuyer sur le pharmacien d'officine pour vacciner les patients contre les maladies communes. Cette extension concerne en premier lieu les adultes et adolescents de plus de 16 ans, mais pourrait être étendue aux enfants à partir de 2 ans<sup>24,25</sup>. Cette évolution devrait intervenir dès le début de l'année 2023<sup>26</sup>.

Le contexte sanitaire éprouvant que nous venons de traverser a mis en lumière la désorganisation du système de français. La nécessité d'apporter une réponse aux besoins de la population a conduit à la mise en œuvre d'une « mission flash » sur les urgences et les soins non programmés<sup>27</sup>. Confiée au Dr François BRAUN,

alors Président de l'association SAMU-Urgences de France et actuel ministre de la Santé et de la Prévention, de ce rapport émanent 41 mesures concrètes pour une application immédiate. Il est fait état, à deux reprises, de la nécessité de « simplifier radicalement pour l'été la mise en application des protocoles de coopération entre professions de santé sous coordination médicale dans les territoires volontaires ». Pour accélérer et faciliter le déploiement de ces protocoles, il a été proposé, de façon dérogatoire pour les trois mois de l'été, de simplifier la mise en œuvre de ces protocoles, pour augmenter les capacités de réponse aux soins non programmés, particulière dans les zones rurales. Néanmoins, l'un des principaux freins à l'étendue de ces protocoles est l'appartenance à un exercice coordonné. Lorsque les médecins sont peu nombreux sur un territoire donné, la création d'un tel exercice se veut complexe et la mise en œuvre des protocoles impossible.

Fort de ce constat, le travail de cette thèse portera sur l'étude de la dispensation sous protocole par le pharmacien d'officine, dans le cadre de la prise en charge de la cystite simple de la femme. Il s'agit en effet d'une affection bénigne, dont la demande de prise en charge est fréquente en officine.

# Introduction

L'arrivée des protocoles de dispensation, en France et ailleurs, induit une distinction de taille : le « pharmacien dispensateur » devient également « pharmacien prescripteur ». C'est ainsi qu'au début du 21<sup>ème</sup> siècle, des pays précurseurs comme le Canada ou le Royaume-Uni ont accordé le droit, pour les pharmaciens, de prescrire certaines thérapeutiques<sup>28</sup>. Il peut s'agir d'une prescription complémentaire, collaborative, ou encore indépendante<sup>29-31</sup>, mais elle s'inscrit toujours dans un cadre stricte et concerne, pour ce qui est de la prescription sous protocole, des pathologies bénignes. La cystite simple de la femme en est d'ailleurs la principale représentante car elle arrive en première position des affections prises en charge par les pharmaciens<sup>32,33</sup>.

Chaque année, entre 4 et 6 millions de Français sont touchés par une infection urinaire ; les femmes sont concernées dans la très grande majorité des cas<sup>34</sup>. La littérature nationale comme internationale estime très difficilement l'épidémiologie de cette affection, pourtant si fréquente. Une étude américaine rapporte qu'environ 10% des femmes âgées de plus de 18 ans avaient présenté les symptômes d'une infection urinaire dans les douze mois précédents l'enquête<sup>35</sup>. Un rapport de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) datant de la fin du 20<sup>e</sup> siècle stipule que l'infection urinaire est l'un des principaux motifs de consultation chez le médecin généraliste nécessitant une antibiothérapie, après les infections pulmonaires<sup>36</sup>.

L'étude ECOGEN, étude nationale multicentrique conduite en 2011-2012, a permis d'analyser en détails le contenu de plus de 20 000 consultations de médecine générale<sup>37</sup>. Parmi les 7 055 femmes âgées de 18 à 65 ans qui ont consulté leur médecin généraliste durant cette étude, 175 recours pour cystites simples ont été décrits par les médecins, soit environ 2,5% des consultations. Dans les deux tiers des cas (n = 109), l'infection urinaire était la raison principale conduisant la patiente à consulter. Parmi ces patientes, 10% (n = 11) étaient inconnues du médecin. Une étude plus récente, qui rappelle à juste titre les difficultés de connaître l'épidémiologie précise de cette affection du fait d'une codification non spécifique dans la base de données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), s'est concentrée sur la prise en charge des infections urinaires au sein des services d'accueil des urgences (SAU) des hôpitaux français<sup>38</sup>. En l'espace de deux semaines, les 76 structures participant à l'étude ont recensé 969 dossiers traitant d'une infection urinaire, soit environ 2% des patients non traumatiques se présentant au SAU. Parmi eux, le tiers de ces infections urinaires (32,7%) étaient des infections urinaires bénignes.

Le diagnostic d'une infection urinaire simple, sans facteur de complication, repose essentiellement sur un interrogatoire mettant en évidence le tableau symptomatologique suivant : brûlures et douleurs à la miction, pollakiurie et mictions impérieuses, ainsi que l'absence de facteurs de risques<sup>39,40</sup>. À noter qu'une hématurie est retrouvée dans environ 30% des cas, mais ne témoigne en rien d'un facteur de gravité<sup>41</sup>. La réalisation d'une bandelette urinaire (BU) est le seul examen recommandé en première intention, sans nécessiter systématiquement d'examen cyto bactériologique des urines (ECBU). Dans le cas d'une infection non compliquée, un antibiotique tel que la fosfomycine ou le pivmécillinam est indiqué, en association aux règles hygiéno-diététiques<sup>40,42,43</sup>. Étant donné qu'un examen clinique *stricto sensu* n'est pas indispensable pour cette affection bénigne, se pose la question de la possibilité pour le pharmacien de prendre en charge une telle affection.

D'autres pays, comme le Canada, la Suisse ou encore l'Écosse, ont déjà sollicité le pharmacien d'officine pour renforcer la prise en charge des patients, en élargissant son périmètre d'intervention. Dans la région

d'Alberta, Canada, le champ d'exercice des pharmaciens a été étendu par une adaptation du cadre réglementaire. Les pharmaciens sont passés d'une distribution de médicaments à des soins centrés sur le patient<sup>44</sup>. Ils peuvent désormais prescrire des médicaments, auparavant soumis à prescription médicale obligatoire, dans certaines situations et ont recours à la pharmacie clinique. Une étude récente conclut à l'efficacité et à la sécurité d'une prise en charge de la cystite simple par les pharmaciens (91,5% de guérison à deux semaines) auxquelles s'ajoute la satisfaction des patientes, supérieure à 95%<sup>45</sup>.

Dans l'objectif de dresser un état des lieux de la capacité des pharmaciens d'officine à dispenser certains antibiotiques, l'Australie a déployé une enquête à leur égard pour étudier leurs connaissances sur le sujet de l'antibiothérapie<sup>46</sup>. Leurs compétences dans le domaine ayant été validées, il a été suggéré un accroissement de leur rôle, en leur permettant de prescrire des antibiotiques dans certaines infections non compliquées comme pour les cystites simples, l'impétigo ou encore l'acné<sup>47</sup>.

Le service « NetCare », expérimenté en Suisse depuis 2012, a quant à lui pour objectif de faire face à la pénurie de médecins et la saturation des services d'urgence en sollicitant les pharmaciens dans le « triage » des patients. À l'aide d'arbres décisionnels, les pharmaciens peuvent prendre en charge les affections bénignes ou, le cas échéant, solliciter une téléconsultation avec un médecin, ou encore adresser le patient au service des urgences<sup>48</sup>. Une première étude révèle la demande prépondérante relative à la prise en charge de l'infection urinaire de la femme qui, à elle seule, représente plus de 40% des demandes (n = 1709) parmi les vingt-quatre pathologies que sont habilités à traiter les pharmaciens suisses. Dans 81% des cas, le pharmacien s'est appuyé sur l'arbre décisionnel dédié à cette affection pour dispenser un médicament à prescription médicale obligatoire. Les pharmaciens étaient capables de répondre à 84% des sollicitations des patients, toutes plaintes confondues. Une autre étude a quant à elle renforcé le bénéfice de ce service, tant par la praticité apportée aux patients que la rentabilité de ce dernier pour le système de santé<sup>33</sup>.

En Écosse, le service « *Pharmacy first* » ayant pour finalité un meilleur accès aux soins primaires pour la population, a permis d'évaluer la prise en charge de certaines affections, telles que les infections urinaires, par le pharmacien d'officine<sup>32</sup>. Durant cinq mois, 75 pharmacies d'une même région ont participé à ce dispositif débouchant sur 1189 cas. Parmi les trois pathologies prises en charge, la cystite simple de la femme arrive en première place (75,4%), suivie par l'impétigo (15,2%) et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (9,3%). Dans le cadre de l'infection urinaire, le pharmacien a dispensé des conseils hygiéno-diététiques dans 8,5% des cas (n = 76), renvoyé la patiente vers un médecin dans 15,5% des demandes (n = 139) et dispensé directement un antibiotique dans 76,0% des cas (n = 682). Les principales raisons évoquées pour renvoyer la patiente vers son médecin étaient l'âge et un épisode récent. Malgré un faible taux de réponse à un questionnaire de satisfaction (9%), tous les patients ayant répondu se sont montrés satisfaits ou très satisfaits par le service « *Pharmacy first* ». De la même façon, plus des deux tiers des médecins généralistes (67%) ont trouvé une utilité à ce dispositif, leur permettant une diminution de la pression exercée à leur égard.

Les premières études qui se sont intéressées à la satisfaction des patients à la suite d'une prise en charge par le pharmacien d'officine ont souligné à la fois le professionnalisme de ces derniers, mais également la confiance des patients envers ce professionnel de santé. Une méta-analyse, non spécifique à la cystite, menée en 2017 a constaté que l'élargissement du champ de compétences des pharmaciens permettait avant tout un

accès accru au traitement recommandé pour les patients<sup>49</sup>. Le public évoquait la relation de confiance déjà existante entre le pharmacien et sa patientèle comme gage d'acceptation de cet élargissement. Plusieurs études relatent une satisfaction importante des patients quant à leur prise en soins par le pharmacien d'officine. Stewart *et al.* fait écho d'un degré de satisfaction général avoisinant les 90% (n = 92)<sup>50</sup>. Dans l'étude de Mansell *et al.*, les résultats démontrent une fois encore la confiance accordée par les patients à leurs pharmaciens. Dans 80,4% des cas (n = 101), les patients ont relevé une amélioration importante ou totale des symptômes rencontrés suite aux recommandations du pharmacien<sup>51</sup>. La satisfaction à l'égard du service proposé par les pharmaciens au Canada était elle aussi très importante. À la question « demanderiez-vous de nouveau conseil à votre pharmacien pour une autre affection mineure », le score de 3,8 sur une échelle de 1 à 4 a été obtenu, soit un très fort degré d'accord.

La forte sollicitation et le manque de disponibilité immédiate d'un médecin peuvent ralentir la prise en charge des patientes touchées par une affection urinaire simple, et induire de l'automédication, un renoncement aux soins, voire une redirection inadaptée vers les SAU. Les hôpitaux doivent alors répondre à cette demande de soins non programmés ne relevant pourtant ni d'un plateau technique ni d'une expertise spécialisée<sup>38</sup>. Le retard d'instauration de traitement ou le renoncement aux soins peuvent quant à eux conduire à un retard de guérison et donc la persistance d'un inconfort chez les patientes<sup>52</sup>.

Du fait de leur disponibilité et de leur accessibilité, les pharmaciens s'avèrent être des professionnels de santé de premier recours très régulièrement sollicités pour répondre aux patientes confrontées à ce type d'infection<sup>53</sup>. À ce jour, en France, seuls des conseils hygiéno-diététiques et/ou le recours à des compléments alimentaires ou bien des médicaments à prescription médicale facultative sont possibles par le pharmacien d'officine. Dans la continuité des nouvelles missions qui lui sont confiées, il semble intéressant de s'appuyer davantage sur les compétences des pharmaciens d'officine pour améliorer la prise en charge des femmes demandant conseil pour une cystite aiguë simple. C'est ainsi que le projet d'étude détaillé dans la suite de ce document, prénommé PharmaCyst', a vocation à évaluer l'efficacité de l'application d'un protocole de dispensation destiné à la prise en charge de la femme, âgée de 18 à 65 ans et présentant des signes fonctionnels urinaires, sur le territoire régional des Pays-de-la-Loire, par le pharmacien d'officine.

Les changements organisationnels de notre système de santé impliquent des modifications de l'exercice officinal. Il sera abordé dans un premier temps le changement de paradigme qui se dessine en France, mais qui est déjà amorcé ailleurs dans le monde, notamment au Canada. Un glissement du pharmacien dispensateur est alors observé au profit du pharmacien prescripteur. La littérature, bien que limitée à ce jour, n'a de cesse de se densifier sur cette thématique. Une fois la contraception et la cessation tabagique écartées, les infections urinaires de la femme considérées comme simples et aiguës, nommées cystites, sont les principales pathologies bénignes prises en charge par le pharmacien. Cette affection sera l'objet de la seconde partie de ce travail. Enfin, et pour répondre à la problématique posée, sera présentée l'étude clinique PharmaCyst', aboutissement de ce travail de recherche.

# Un changement de paradigme : du pharmacien dispensateur au pharmacien prescripteur

Les nouvelles missions accordées aux officinaux, telles que la vaccination, les entretiens pharmaceutiques, ou encore la dispensation sous protocole, renforcent leur posture de professionnel de santé. Avec elles, apparaissent de nouvelles obligations, de nouvelles contraintes, mais également de nouvelles modalités d'exercice. Et pour cause, lorsque le pharmacien s'est vu octroyer la possibilité de vacciner la population française contre la COVID-19, il a endossé un nouveau rôle, celui de prescripteur. Il en résulte alors un changement de statut, et donc de paradigme ; un glissement est actuellement observé depuis la posture de « pharmacien dispensateur » vers celle de « pharmacien prescripteur ». Ce glissement ne fait que mettre en lumière la dualité que tout semble opposer depuis que les apothicaires sont apparus au 18<sup>e</sup> siècle, et à laquelle les pharmaciens d'officine sont confrontés : celle de soignant et celle de commerçant<sup>54-56</sup>.

Auparavant, un tel statut pouvait s'observer par exemple dans la délivrance d'une contraception d'urgence auprès de mineures. Après s'être entretenu avec la personne, le pharmacien était à même de dispenser la thérapeutique<sup>57</sup>. La prise en charge par l'Assurance maladie de cette dernière chez les personnes mineures sous-entend que le pharmacien est lui-même prescripteur de celle-ci. Il faut cependant préciser que le statut de ce médicament, considéré comme « non listé », permet une délivrance sans ordonnance. Cette dernière ne conditionne que son remboursement. Là est la difficulté rencontrée à ce jour ; la mise en œuvre des protocoles de coopération, aussi bien de la cystite simple de la femme que de l'angine bactérienne à streptocoque A, implique la dispensation d'un antibiotique, qui lui requiert obligatoirement une ordonnance pour être délivré. L'ambivalence du statut de prescripteur / dispensateur est encadrée par un suivi strict du protocole.

Plusieurs pays ont d'ores et déjà accordé un statut de prescripteur au pharmacien, mais cela reste limité à quelques pays pionniers tels que le Canada et le Royaume-Uni<sup>58-60</sup>. Il peut s'agir d'une prescription supervisée, d'une prescription encadrée ou encore autonome. Plusieurs études se sont déjà intéressées aux freins et aux leviers pour parvenir à la prescription pharmaceutique mais encore aucune à la réelle plus-value de cette pratique<sup>61-64</sup>. L'objet de l'étude portant sur une prise en charge globale par le seul pharmacien, il paraissait donc opportun de s'intéresser plus particulièrement à la prescription pharmaceutique indépendante, sans la tutelle d'un médecin ([Article 1](#)). Cette pratique, demeurant à priori peu répandue dans le monde, il a été décidé de conduire un examen de la portée. Un examen de la portée est en effet privilégié à une revue systématique pour des questions larges, des sujets de niche, ou encore des thématiques peu explorées<sup>65,66</sup>. L'étude visait à analyser la contribution de la prescription indépendante par les pharmaciens d'officine, dans le cadre des soins primaires, pour les patients, les organisations, et la société.

Cet examen de la portée a ainsi permis de mettre en exergue certains bénéfices de la prescription indépendante par le pharmacien d'officine. Les bénéfices pour la société se font sentir à tous les niveaux : micro, méso et macroscopique. Le premier bénéficiaire de ce service demeure le patient, pour qui l'accessibilité est améliorée et les délais de prise en charge réduits. De plus, sa sécurité semble maintenue et voire même améliorée<sup>45,67,68</sup>. Une telle pratique permet de libérer du temps médical, par la prise en charge de pathologies bénignes, et semble être une des solutions pour pallier la difficulté d'accès à de professionnels de santé sur



certains territoires. Enfin, ce modèle semble rentable pour la société ; il permet de réduire le coût de prise en charge des patients et d'augmenter leur qualité de vie. C'est en effet le constat de plusieurs études, canadiennes, qui se sont intéressées à ce sujet<sup>67,69,70</sup>. Au même titre que les raisons qui ont poussé les autorités britanniques à l'introduire, la rentabilité de la prescription pharmaceutique est une des attentes des parties prenantes<sup>71</sup>. L'efficacité et l'effectivité apparaissent comme confirmées, mais des études supplémentaires sont nécessaires dans le domaine de l'efficience.

Le changement d'orientation mené par le Canada, avec un passage de l'approche centrée sur le produit à une approche centrée sur le patient, a permis aux pharmaciens d'être reconnus comme des professionnels de santé à part entière<sup>44</sup>. La reconnaissance des pharmaciens comme prescripteurs peut être alors considérée comme une évolution de la profession au regard de l'évolution de la démographie médicale, des besoins accrus des patients, et du virage ambulatoire qui est observé dans les pays développés.

## 1. Article 1 : Le pharmacien en tant que prescripteur

The community pharmacist as an independent prescriber: a scoping review

**Arthur Piraux**, Dylan Bonnan, Aline RAMOND-ROQUIN, Sébastien Faure

*Article soumis à la revue Research in Social and Administrative Pharmacy*

# The community pharmacist as an independent prescriber: a scoping review

Arthur Piraux <sup>a,\*</sup>, Dylan Bonnan <sup>b</sup>, Aline RAMOND-ROQUIN <sup>c,d,e</sup>, Sébastien Faure <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Univ Angers, Inserm, CNRS, MINT, SFR ICAT, F-49000 Angers, France

<sup>b</sup> Univ Laval, Faculté de Pharmacie, Québec, Canada

<sup>c</sup> Univ Angers, Univ Rennes, EHESP, Inserm, IRSET – UMR\_S 1085, SFR ICAT, F-49000 Angers, France

<sup>d</sup> Univ Angers, Département de médecine générale, F-49000 Angers, France

<sup>e</sup> Department of Family Medicine and Emergency Medicine, Université de Sherbrooke, Québec, Canada

\* Corresponding author: Arthur PIRAUX. Université d'Angers, Département de Pharmacie, 16 bd Daviers, 49045, Angers. [arthur.piraux@univ-angers.fr](mailto:arthur.piraux@univ-angers.fr)

1 **Abstract**

2 **Background:** Due to the shortage of professionals, the ever-increasing needs and  
3 demands for appointments, booking consultations is getting harder, and physicians'  
4 workloads are increasing. To limit this issue, several countries have trialled different  
5 models of independent prescribing through pharmacies.

6 **Aim:** This study aimed to analyze the contribution of independent prescribing by  
7 community pharmacists, in primary care, using the micro, meso, macro level  
8 framework.

9 **Method:** Three different databases were used: Medline, Scopus and Embase. The  
10 search was executed on March 23<sup>rd</sup>, 2022, for each of them. Some relevant articles  
11 were added manually to the search. To be selected for the review, articles needed to  
12 be published after 2000, written in English or French, focus on independent  
13 prescribing by community pharmacists, and concern a minor condition. Original  
14 research was accepted. Articles were imported into the Covidence systematic review  
15 software to perform the review.

16 **Results:** The search resulted in 1768 articles and 846 after removing duplicates.  
17 After title and abstract screening, 792 articles were qualified as irrelevant, and 54 full  
18 text studies were reviewed for eligibility. Finally, 10 studies were included in the  
19 scoping review. The various studies included are recent (from 2013 to 2021) and  
20 mostly of Canadian origin (8/10). For seven of the studies, a quantitative study  
21 design is observed. As an independent prescriber, the community pharmacist can  
22 improve patient access to primary care, reducing consultation delays for minor  
23 conditions. In addition, patient safety is maintained, and the patient's quality of life is  
24 increased. The pharmacist independent prescriber model seems to be cost-effective  
25 for society.

26 **Conclusion:** This review highlights the potential value and relevance of the  
27 pharmacist independent prescriber. The benefits to society are felt at all levels:  
28 micro, meso, and macro. Effectiveness and efficacy seem established, but further  
29 studies may still be necessary to establish efficiency.

30

31 **Keywords**

32 Pharmacist, community pharmacy, independent prescribing, primary healthcare,  
33 health policy, scoping review.

34

35 **Highlights**

- 36 • PIP is one possible solution mainly found in Canada and in the United-  
37 Kingdom.
- 38 • Accessibility to care is improved for the patient, with reduced delays.
- 39 • The benefits of PIP to society are felt at all levels: micro, meso and macro.
- 40 • The pharmacist independent prescriber model is cost-effective for society.
- 41 • Further studies are needed to evaluate the implementation of PIP in other  
42 settings.

43

ARTICLE SOURCE

## 44 Introduction

45 In many developed countries, patients' access to (primary) care is becoming harder.  
46 Due to the shortage of professionals, the ever-increasing needs and demands for  
47 appointments, booking consultations is getting harder, and physicians' workloads are  
48 increasing<sup>1-3</sup>. Prescription of drugs by non-medical health professionals, and  
49 particularly pharmacists is one newly implemented solution<sup>4</sup>. It appeared at the  
50 beginning of the 21<sup>st</sup> century, firstly in Canada and in the United Kingdom, and then  
51 in the United States, Australia, New-Zealand<sup>5</sup>. In most cases, this new  
52 pharmaceutical service started in hospitals or clinics, before reaching the community.

53 Several models of pharmacist prescribing are offered, depending on the country, the  
54 pharmacist's level of training, or access to other healthcare providers. Some  
55 adjectives like "non-medical prescribing", "additional prescribing", "collaborative  
56 prescribing", "supplementary prescribing", "emergency prescribing", or "independent  
57 prescribing" are used to clarify the pharmacist's capabilities and scope of practice<sup>6-10</sup>.  
58 These terms describe the range of authorized pharmacist prescribing practices and  
59 authorities, such as prescribing over the counter (OTC) medicines or prescription  
60 drugs, the necessity or not of a prior agreement from the physician to prescribe, or  
61 the possibility to continue a therapy. This study will focus only on the pharmacist  
62 independent prescribing (PIP) model. This model is also named "autonomous  
63 prescribing" because it does not require any systematic agreements with  
64 prescribers<sup>9</sup>. PIP is proposed when a new diagnosis is not necessary, or for minor  
65 conditions like allergies, acne, contact dermatitis, sore throat, etc. Only pharmacists  
66 specifically trained for this new service can prescribe independently. PIP is regulated  
67 and often based on national protocols<sup>11</sup>.

68 Some studies show that patients have high expectations and satisfaction with PIP  
69 services<sup>12-14</sup>. Other studies and reviews have examined pharmacists' capabilities or  
70 barriers and facilitators to implement this new model<sup>15</sup>. However, the efficacy,  
71 effectiveness and efficiency of this service have not been well explored yet. This  
72 study aimed to analyze the contribution of independent prescribing by community  
73 pharmacists, for minor conditions in primary care, for patients (micro-level),  
74 organizations (meso-level) and society (macro-level).

## 75 **Method**

76 Due to the lack of evidence in literature for the benefits of PIP, a scoping review was  
77 conducted. This methodology is particularly appropriate for answering a specific  
78 question with relatively few studies, in contrast to systematic reviews<sup>16</sup>. Moreover,  
79 scoping reviews are preferred to clarify key concepts and identify research gaps for  
80 new topics<sup>17,18</sup>. The PRISMA extension for scoping review (PRISMA-ScR) guidelines  
81 were followed to conduct this study<sup>19</sup>.

82 This study will be conducted using micro, meso and macro level perspective<sup>20</sup>. This  
83 model allows us to focus on patients, healthcare providers and policy makers. It,  
84 therefore, allows us to look at the larger picture and provide a comprehensive answer  
85 to our research question. The themes addressed by the literature will be qualified in  
86 three different ways: effectiveness, efficacy, and efficiency<sup>21,22</sup>. Efficacy can be  
87 defined as the capacity of an intervention to achieve the desired result under ideal  
88 condition. Effectiveness is the ability of an intervention to achieve its intended effect  
89 in normal clinical conditions. Efficiency is about doing things in the most economical  
90 way for the individual or society.

## 91 **Search strategy**

92 To identify articles of interest, the three main bibliographic databases were used:  
93 Medline, Scopus and Embase. To be selected for the review, articles needed to be  
94 published after 2000, written in English or French, focus on independent prescribing  
95 by community pharmacists, and concern a minor condition. All types of studies were  
96 accepted (quantitative, qualitative, and mixed-method studies). Papers were  
97 excluded if:

- 98 • They were not an original research;
- 99 • They were not focused on the main topic (e.g., supplementary prescribing,  
100 collaborative prescribing, non-medical prescribing);
- 101 • They took place on a non-community setting (hospital, emergency, primary  
102 care clinic);
- 103 • They analyzed the implementation process (barriers and facilitators to PIP  
104 implementation);
- 105 • They explored the patients' experiences and views about PIP.

106 Papers mentioning specific measures regarding the COVID pandemic or vaccination,  
107 contraceptive, naloxone, chronic conditions were also rejected because this area was  
108 considered too specific for this scoping review (not a minor condition).

109 The search was executed on March 23<sup>rd</sup>, 2022, for each database. The  
110 bibliographies of included papers were reviewed for additional studies. Articles were  
111 imported into the Covidence systematic review software to perform the review<sup>23</sup>. The  
112 Medline search strategy is presented below and was adapted for Embase and  
113 Scopus.

114 (Pharmac\*[Title] AND prescri\*[Title]) NOT ((vaccin\*[Title] OR contrac\*[Title]  
115 OR hospit\*[Title] OR emergenc\*[Title] OR error\*[Title] OR inappropriat\*[Title] OR  
116 attitude\*[Title] OR train\*[Title] OR educat\*[Title] OR barrier\*[Title] OR facilitator\*[Title]  
117 OR view\*[Title] OR physician\*[Title] OR practitioner\*[Title] OR review\*[Title]))

## 118 **Selection of studies and analysis**

119 Studies were included in three steps. First, titles and abstracts were screened.  
120 Second, full text review was made. Third, extraction was achieved. These steps were  
121 performed by the two reviewers (AP and DB). A consensus was reached between  
122 the two reviewers at the end of each step. Criteria for screening and full text review  
123 were entered into the software.

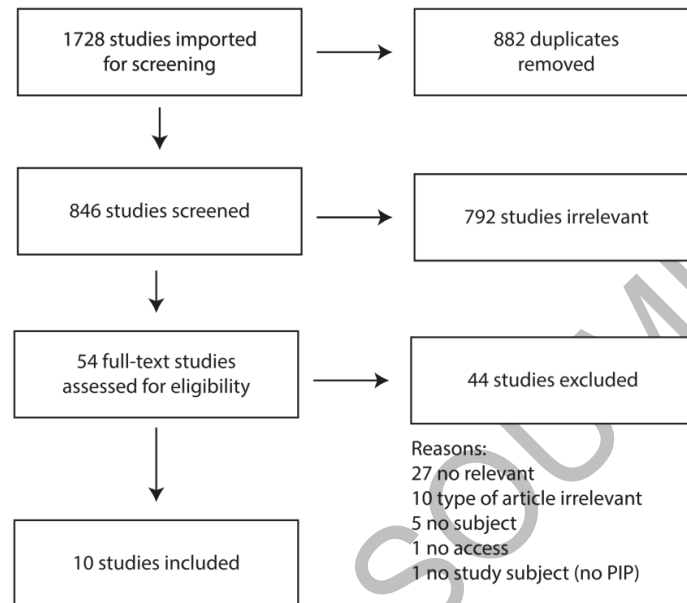
124 An iterative process was used to create the data charting form. General information  
125 like lead author, year of publication, title, and country was collected. Some  
126 characteristics of studies like study objective, study design, level, scope, and key  
127 findings were also collected. The two reviewers independently completed the data  
128 charting form and discussed the results. The results will be presented in a table to  
129 allow comparison of the studies and to get an overview. Key findings from each study  
130 were classified into categories to show the contribution of PIP.

## 131 **Results**

132 The search initially resulted in 1768 articles, reducing to 846 after removing  
133 duplicates. In total, 792 articles were qualified as irrelevant after title and abstract  
134 screening, and 54 full text studies were reviewed for eligibility. Of these, 44 were



135 considered irrelevant and were removed. Therefore, 10 studies were included in the  
 136 scoping review and their data were extracted. All the process is available in **Figure 1**.



137

138

Figure 1. Study flow diagram

### 139 **Characteristics of included studies**

140 The studies included are recent (from 2013 to 2021) and mostly from Canada (8/10).  
 141 A quantitative study design is observed for seven of the studies. Half of the studies  
 142 presented a macroscopic vision. A large majority rated the efficacy of the PIP (8/10);  
 143 and only two studies measured the effectiveness of the PIP (Table 1).

144

145 Table 1: Characteristic and results of included studies

Author / year	Country	Aim of study	Study design	Level	Scope	Key findings
Al Hamarn eh <sup>24</sup> 2019	Canada	To evaluate the economic impact of pharmacist prescribing and care for cardiovascular risk reduction in a Canadian setting.	Quantitative	Macro	Efficacy	Pharmacist care would save more than \$4.4 billion, add 576,689 QALYs and prevent more than 8.9 million cardiovascular events over 30 years compared

						to usual care if applied to only 15% of the eligible adults in Canada.
Beahm <sup>25</sup> 2018	Canada	To evaluate the effectiveness, safety and patient satisfaction with pharmacist prescribing and care in patients with uncomplicated urinary tract infection.	Quantitative	Micro Me so	Effica cy	Clinical cure was achieved in 88.9%. The management of uncomplicated urinary tract infection by pharmacists is effective and safe and that patients express a high level of satisfaction with this care.
Booth <sup>26</sup> 2013	UK	To compare the care pathway of patients with urinary tract infection symptoms attending GP services with those receiving management, including trimethoprim supply under patient group direction, via community pharmacies.	Mixed method	Mi cro Me so	Effica cy	One-third of all patients presenting in the pharmacy attended at weekends when GP surgeries were closed. It supports improved access to treatment for urinary tract infections through community pharmacies.
Kim <sup>27</sup> 2021	Canada	To estimate the potential economic impact of establishing a remunerated program for pharmacists prescribing for minor ailments from a public payer perspective in Ontario.	Quantitative	Ma cro	Efficie ncy	At a service uptake rate of 38% for the prescription-detached scenario, the PPMA model led to savings of \$7.51, \$4.08 and \$5.15 per patient for upper respiratory tract infections, contact dermatitis and conjunctivitis, respectively.
Lathia <sup>28</sup> 2018	Canada	To conduct an economic evaluation of treating severe sore throat when a program for evaluating this condition was	Quantitative	Me so Ma cro	Efficie ncy	In a scenario where 60% of patients with severe sore throat seek care in a community pharmacy, the health care system saves a mean of \$12.47 to \$24.36 per patient.

		offered in community pharmacies.				
Mansell <sup>29</sup> 2015	Canada	To determine whether patients prescribed medications for minor ailments by a pharmacist symptomatically improve within a set time frame.	Quantitative	Micro	Efficacy	Trust in pharmacists and convenience were the most common reasons for choosing a pharmacist over a physician. Patients were satisfied with the outcome, both in clinical terms and in terms of pharmacist attributes.
Pojkic <sup>30</sup> 2014	Canada	To understand the factors influencing the genesis and formulation of the pharmacist prescribing policy in Ontario.	Qualitative	Meso Macro	Effectiveness	Pharmacy professional organizations and the Ontario government both expressed support for pharmacist prescriptive authority, believing that it would enhance patient access to primary care.
Rafferty <sup>31</sup> 2017	Canada	To perform an economic impact analysis of the pharmacists prescribing for minor ailments program in Saskatchewan, including the current costs and savings of the program from both the public payer and societal perspective and the costs and savings of the program for a time horizon of five years after implementation.	Quantitative	Macro	Efficiency	Pharmacists prescribing for minor ailment program was cost-saving from a public payer perspective and much more so from a societal perspective. After 5 years of implementation, from a societal perspective, cumulative cost savings were projected to be \$3,482,660.
Stewart <sup>32</sup> 2018	UK	To evaluate the initiative from the perspective of patients, GP practices and pharmacists, to determine whether	Mixed method	Micro Meso	Efficacy	Two thirds of GPs (67%) and 59% of reception staff found the service useful, mainly because it reduced pressure on GP appointments. Pharmacy First was well received by

		the referral system was used appropriately and to review the clinical areas covered.				patients, pharmacists, GPs and reception staff.
Tsuyuki <sup>3</sup> 2016	Canada	To evaluate the effectiveness of a community pharmacy-based case finding and intervention on cardiovascular risk.	Quantitative	Micro	Effectiveness	Engaging community pharmacists using an advanced scope of practice resulted in a 21% reduction in their risk for cardiovascular events in only 3 months.

146

## 147 Results of individual studies

### 148 *Easy access and medical time saving*

149 Availability and access to a community pharmacist are the most important benefits of  
 150 the PIP. Pharmacists are considered as an access to primary care. This new  
 151 possibility is appreciated by patients<sup>25,30</sup>. For example, the quick management of a  
 152 urinary tract infection is required. Beahm *et al.* observed a significant difference  
 153 between the time to access to a pharmacist *versus* a general practitioner (GP) (1.7  
 154 day vs 2.8 days respectively;  $p=0.0153$ )<sup>25</sup>. Pharmacist prescribing for minor ailments  
 155 made it possible to avoid medical consultations (35.2%) and even emergency room  
 156 visits (3.4%) according to Mansell *et al.*<sup>29</sup> Patients justified their choice to consult a  
 157 pharmacist by the trust they gave them to treat minor ailments (26.0%), a health  
 158 condition which did not require a medical visit (20.3%) or easy access to the  
 159 pharmacist (17.2%).

160 Booth *et al.* reported two relevant findings. First, patients visiting a pharmacy for care  
 161 were treated more quickly than those with a physician's prescription. Second, one-  
 162 third of patients cared for by a pharmacist were treated on weekends, when the  
 163 medical offices were closed<sup>26</sup>. Patients themselves reported the ease of accessing a  
 164 pharmacist, especially for those with a busy job. It allows easier access to a  
 165 healthcare provider, without an appointment. In some territories, notably Ontario,  
 166 Canada, PIP has reduced the workload of physicians and improved the ability of  
 167 pharmacists to provide services<sup>30</sup>.

168 The 'Pharmacy First' model which is available in UK was evaluated by Stewart *et al.*  
169 in respect of three conditions: urinary tract infections, impetigo and exacerbation of  
170 chronic obstructive pulmonary disease<sup>32</sup>. Once again, this service was appreciated  
171 by patients. It was qualified as quick, efficient, and convenient. Physicians  
172 themselves found the service useful. One of the benefits was the release of medical  
173 time, thus reducing the pressure on appointments, and subsequently the physician's  
174 workload.

175 ***Better use of therapeutics and health benefits for patients***

176 The PIP can improve the medication management of patients and avoid negative  
177 health outcomes. In the Rx EACH study, conducted by Tsuyuki *et al.*, the  
178 effectiveness of the pharmacists' interventions on cardiovascular risk was  
179 measured<sup>33</sup>. In the intervention group, pharmacists provided Medication Therapy  
180 Management Review. Patients showed better results than the control group (lower  
181 LDL-cholesterol, lower systolic blood pressure, and lower glycosylated hemoglobin).  
182 Moreover, smoking cessation was higher for the intervention group. The same study  
183 also provided information on benefits in terms of patient's quality of life. Al Hamarneh  
184 *et al.* reported that pharmacist care would be associated with a gain of 576,689  
185 quality-adjusted life years and avoid more than 8.9 million cardiovascular events<sup>24</sup>.  
186 The addition of the pharmacist to health resources would be a strong argument to  
187 bring back to policy makers to fight cardiovascular disease. In this case, the  
188 pharmacist is considered as a prevention actor.

189 Beahm *et al.* conducted a clinical study and found no significant difference in clinical  
190 cure or in term of adverse events between the pharmacist and physician arms<sup>25</sup>.  
191 These results are confirmed by Booth *et al.*, where no significant difference was  
192 found between GP or pharmacy management in time to resolution of symptoms<sup>26</sup>.  
193 The study assessing pharmacists' prescribing for minor ailments supports these  
194 observations. Indeed, the patients' condition improved in almost all cases (99.2%)<sup>29</sup>.

195 The PIP can also reduce the inappropriate use of antibiotics. According to Lathia *et*  
196 *al.*, a rapid antigen detection test for group A Streptococcus is performed on average  
197 in one quarter of consultations by physicians<sup>28</sup>. The management of sore throats by  
198 pharmacists could improve the detection of 'strep throat', and therefore the  
199 appropriate use of antibiotics.

## 200 **Cost-effectiveness of the pharmacist independent prescriber model**

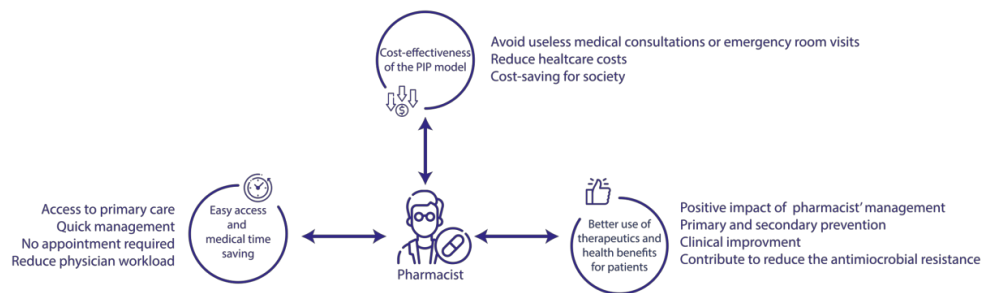
201 For most of the studies, pharmacist intervention is a cost-effective strategy. Al  
202 Hamarneh *et al.* show that pharmacist management of patients at high risk of  
203 cardiovascular disease could save more than \$4.4 billion over 30 years<sup>24</sup>. The study  
204 conducted by Kim *et al.* accurately quantified the savings in the pharmacists  
205 prescribing model for minor ailments. Based on 30,000 patients, this model would  
206 save 99 emergency department visits, 3,677 family physician visits, and 5,090 walk-  
207 in clinic visits<sup>27</sup>. From the public payer's perspective, pharmacist management of  
208 simple urinary tract infection in women, contact dermatitis, and conjunctivitis would  
209 result in cost savings of \$12.26, \$4.89, and \$9.27 per patient respectively.

210 An economic evaluation of the treatment of severe sore throat by community  
211 pharmacists was conducted by Lathia *et al.* in five Canadian provinces<sup>28</sup>. Depending  
212 on the province, cost savings of \$12.47 to \$24.36 per patient are expected if the  
213 pharmacist manages the sore throat. Savings of \$1.3 to \$2.6 million per year are  
214 projected for the five provinces. Rafferty's study focused on the province of  
215 Saskatchewan, Canada, and supports these results<sup>31</sup>. The pharmacists prescribing  
216 for minor ailments program saved approximately \$800,000 in 2014 from the societal  
217 perspective. These cost savings were estimated to be about \$3.5 million after 5  
218 years.

219 Pojskic and colleagues investigated key stakeholders' perceptions of PIP. For many  
220 of them, redirecting patients to pharmacists for minor conditions is a way to reduce  
221 health care costs<sup>30</sup>. This reduction would be made possible by reimbursing the costs  
222 of minor care to less expensive health care providers, such as pharmacists.

## 223 **Synthesis of results**

224 The main findings from this scoping review, about independent community  
225 pharmacist prescribing, are available in [Figure 2](#).



226

227

Figure 2. Key messages from the scoping review on PIP.

## 228 Discussion

229 As an independent prescriber, community pharmacists can act at different levels of  
 230 care. This scoping review has enabled exploration of the benefits of PIP from  
 231 different levels of analysis, in terms of effectiveness, efficacy, and efficiency.

### 232 Easy access and medical time saving

233 Pharmacies are known to be accessible and available without appointment<sup>34</sup>. These  
 234 criteria are the reason why they are often the first step in the chain of care, and  
 235 sometimes the only link to the health care system<sup>35</sup>. Difficulties in accessing care are  
 236 more pronounced in rural areas. This is one of the arguments that leads public  
 237 authorities to extend community pharmacists' competencies, especially when medical  
 238 time is limited or insufficient<sup>30,36,37</sup>.

239 The lack of physician availability for a minor ailment (e.g., acute cystitis) can slow  
 240 down patient care and lead to inappropriate referrals to emergency services.  
 241 Hospitals must respond to this unscheduled demand, which does not require a  
 242 technical platform or specialized expertise. It should be noted that patients  
 243 themselves see PIP as a way to avoid visits to a GP or even to the emergency  
 244 room<sup>38</sup>. For example, 17.7% of patients who received pharmacist services in Canada  
 245 for a minor infection (n = 34) would have visited a physician or emergency  
 246 department if this service did not exist<sup>29</sup>.

247 As explained in the introduction, PIP is the solution which provides the most  
 248 autonomy to pharmacists. Stakeholders prefer to start with moderate things, such as  
 249 supplementary prescribing or dispensing under protocol<sup>7</sup>. These methods allow for

250 greater acceptance by society, particularly the medical community. It is considered a  
251 step forward. A sociological study suggests that prescribing can be considered as an  
252 indicator of autonomy<sup>39</sup>. Pharmaceutical prescribing can then be seen as a major  
253 expansion of pharmacists' skills, granting them medical autonomy. However, the  
254 same study reminds us that despite the sharing of the right to prescribe, medical  
255 hierarchy persists.

## 256 **Better use of therapeutics and health benefits for patients**

257 Even though there are various reasons why health authorities authorize PIP, the  
258 main benefit is for patients. A few studies have already assessed patient satisfaction  
259 with the PIP. The results show that patients trust the pharmacist and recognize his or  
260 her competence<sup>14,29,40,41</sup>. They were satisfied with the service, both the ease and  
261 speed of access, and the quality of advice. These aspects are essential for patient  
262 acceptance of this new pharmacist role. A study reports that patients were convinced  
263 that their pharmacist prescribed medications as safely as their GP. Another indication  
264 of patient confidence was the strong recommendation to see a prescribing  
265 pharmacist<sup>40</sup>.

266 Patient outcomes can also be improved with PIP. When the pharmacist is a  
267 prescriber, he needs to follow some guidelines. One of the most famous examples is  
268 Canada, with Bill 41 and Bill 31 in 2015 and 2020 respectively<sup>42-44</sup>. In order to  
269 prescribe some drugs within specific conditions, pharmacists must complete  
270 appropriate training. In addition, they are required to follow the algorithms, which are  
271 validated beforehand by the health authorities and the medical community<sup>11</sup>. This  
272 process makes it possible to secure patient care and ensure compliance with  
273 recommendations. Some drugs, such as antibiotics, require specific precautions.  
274 Their misuse can be the source of non-cure and, more widely, of antimicrobial  
275 resistance<sup>45</sup>. The use of protocols or algorithms helps to limit this risk. A Canadian  
276 study shows that the treatments prescribed by pharmacists for urinary tract infections  
277 were compliant with the recommendations in 95% of cases, this rate was 35% for  
278 physicians ( $p < 0.001$ )<sup>46</sup>. A protocol for the management of uncomplicated cystitis in  
279 women, similar to the one that exists in Canada, was recently authorized in  
280 France<sup>47,48</sup>.



## 281 **Cost-effectiveness of the pharmacist independent prescriber model**

282 The effectiveness of PIP seems to be the least explored aspect of this new  
283 pharmaceutical service. However, the cost-effectiveness of PIP is probably the most  
284 important criterion from a societal point of view. Indeed, it is the most objective  
285 assessment that measures costs incurred and avoided. Because medical time is  
286 more expensive than pharmaceutical time, it is more cost-effective to refer patients to  
287 pharmacists than GPs for minor ailments<sup>30</sup>. In practice, pharmacists are often already  
288 managing these patients with minor conditions with OTC medications. Maskrey *et al.*  
289 have observed that clinical pharmacists are effective in supporting physicians and  
290 help them to free medical time<sup>49</sup>. The time spent on prescribing activities was  
291 reduced by half. This saved medical time was accompanied by increased patient  
292 safety and caregiver well-being. A strong signal was observed in this scoping review  
293 regarding this aspect<sup>24,27,28,31</sup>.

294 It is not just PIP which is economical but pharmaceutical care in general. It may  
295 concern a specific pathology (e.g. hypertension<sup>50,51</sup>), a category of patient (e.g.  
296 elderly patients<sup>52</sup>) or a specific place (e.g. emergency department<sup>53</sup>). Pharmaceutical  
297 care does not increase costs and is often more cost-effective. Patients' health  
298 outcomes and quality of life are improved. The cost-effectiveness ratio remains  
299 positive<sup>54</sup>. In the same way that pharmacists can initiate prescriptions, they can  
300 deprescribe through a physician. This includes medication reviews for older people  
301 with polypharmacy. The cost-effectiveness of this service with follow-up was  
302 demonstrated in community pharmacies in Spain, with the conSIGUE study<sup>55</sup>. It is  
303 considered as an effective intervention to optimize prescribed medications and  
304 improve patients' quality of life.

## 305 **Study limitations – future research**

306 Firstly, this was the first scoping review conducted by the authors. However,  
307 inexperience was limited by following the baseline methodology in accordance with  
308 the PRISMA-ScR statement<sup>19</sup>. Some selection and classification bias could be  
309 suspected but were reduced by the consensus methodology. In case of doubt, the  
310 study was accepted for the next step and discussed between the two reviewers. In  
311 addition, the inclusion of each study was monitored by two independent raters.  
312 Although no geographic restrictions were made, most of the selected studies (8/10)

313 were from Canada. This reflects the history of the PIP model in that country and  
314 highlights the importance of evaluating it. This result also supports the decision to  
315 conduct a scoping review. It will take some time to conduct a systematic review of the  
316 literature, with a more consistent geographic scope. However, the road to  
317 pharmaceutical prescribing is long. There are many steps to take, and acceptance by  
318 the medical community is one of the major hurdles to overcome<sup>56</sup>.

## 319 **Conclusion**

320 This study demonstrates the value and relevance of the pharmacist independent  
321 prescriber. The benefits to society are felt at all levels: micro, meso, and macro. The  
322 beneficiary of this service remains the patient, for whom accessibility is improved and  
323 delays before consultations are reduced. In addition, its safety is maintained and  
324 even improved<sup>24,25,27</sup>. Finally, this service is proving to be cost-effective for society. It  
325 reduces the cost of care for patients and increases their quality of life. Effectiveness  
326 and efficacy seem clearly established, but further studies may still be necessary to  
327 establish efficiency.

## 328 **Funding**

329 This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public,  
330 commercial, or not-for-profit sectors.

## 331 **Author contributions**

332 AP conceived the idea for the study, AP and DB developed the study protocol. AP  
333 conducted the literature searches and wrote the first draft of the manuscript. DB  
334 reviewed the manuscript for critical content. DB provided the visualization. ARR and  
335 SF supervised and reviewed the document.

## 336 **Acknowledgments**

337 This study is part of the French network of University Hospitals HUGO ('Hôpitaux  
338 Universitaires du Grand Ouest'). We thank Laval University for free access to  
339 Covidence software.

## 340 **Declarations of interest**

ARTICLE SOUMIS

## 342 References

- 343 1. Ansell D, Crispo JAG, Simard B, Bjerre LM. Interventions to reduce wait times for  
344 primary care appointments: a systematic review. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):295.  
345 doi:10.1186/s12913-017-2219-y
- 346 2. Mehrotra A, Keehl-Markowitz L, Bsn R, Ayanian JZ. Implementation of Open Access  
347 Scheduling in Primary Care: A Cautionary Tale. Published online 2008:13.
- 348 3. Hempel S, Stockdale S, Danz M, et al. *Access Management in Primary Care:  
349 Perspectives from an Expert Panel.* RAND Corporation; 2018. doi:10.7249/RR2536
- 350 4. Stewart D, Jebara T, Cunningham S, Awaisu A, Pallivalapila A, MacLure K. Future  
351 perspectives on nonmedical prescribing. *Ther Adv Drug Saf.* 2017;8(6):183-197.  
352 doi:10.1177/2042098617693546
- 353 5. Emmerton L, Marriott J, Bessell T, Nissen L, Dean L. Pharmacists and prescribing  
354 rights: Review of international developments. *J Pharm Pharm Sci.* 2005;8(2):217-225.
- 355 6. Cooper R, Guillaume L, Avery T, et al. Nonmedical Prescribing in the United  
356 Kingdom: Developments and Stakeholder Interests. *J Ambulatory Care Manage.*  
357 2008;31(3):244-252. doi:10.1097/01.JAC.0000324670.91153.b4
- 358 7. Dawoud D, Griffiths P, Maben J, Goodyer L, Greene R. Pharmacist supplementary  
359 prescribing: A step toward more independence? *Res Soc Adm Pharm.* 2011;7(3):246-256.  
360 doi:10.1016/j.sapharm.2010.05.002
- 361 8. Law MR, Ma T, Fisher J, Sketris IS. Independent pharmacist prescribing in Canada.  
362 *Can Pharm J CPJ.* 2012;145(1):17-23.e1. doi:10.3821/1913-701X-145.1.17
- 363 9. Sachdev G, Kliethermes MA, Vernon V, Leal S, Crabtree G. Current status of  
364 prescriptive authority by pharmacists in the United States. *JACCP J Am Coll Clin Pharm.*  
365 2020;3(4):807-817. doi:10.1002/jac5.1245
- 366 10. M Mysak T, Clarke C, Corrigan S, et al. Prescribing by Pharmacists: Information  
367 Paper (2009). *Can J Hosp Pharm.* 2010;63(3). doi:10.4212/cjhp.v63i3.926
- 368 11. Association professionnelle des pharmaciens salariés du Québec. Conditions mineures  
369 et sans diagnostic. Published February 21, 2001. Accessed June 22, 2019.  
370 <https://appsq.org/wp-content/uploads/2021/02/Prescriptions-conditions-mineures-et-sans->

371 diagnostic-Loi31-et-Loi41.pdf

372 12. Mills T, Patel N, Ryan K. Pharmacist non-medical prescribing in primary care. A  
373 systematic review of views, opinions, and attitudes. *Int J Clin Pract*. 2020;n/a(n/a):e13827.  
374 doi:<https://doi.org/10.1111/ijcp.13827>

375 13. Jebara T, Cunningham S, MacLure K, Awaisu A, Pallivalapila A, Stewart D.  
376 Stakeholders' views and experiences of pharmacist prescribing: a systematic review. *Br J*  
377 *Clin Pharmacol*. 2018;84(9):1883-1905. doi:10.1111/bcp.13624

378 14. Famiyeh IM, McCarthy L. Pharmacist prescribing: A scoping review about the views  
379 and experiences of patients and the public. *Res Soc Adm Pharm*. 2017;13(1):1-16.  
380 doi:10.1016/j.sapharm.2016.01.002

381 15. Zhou M, Desborough J, Parkinson A, Douglas K, McDonald D, Boom K. Barriers to  
382 pharmacist prescribing: a scoping review comparing the UK, New Zealand, Canadian and  
383 Australian experiences. *Int J Pharm Pract*. 2019;27(6):479-489.  
384 doi:<https://doi.org/10.1111/ijpp.12557>

385 16. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J*  
386 *Soc Res Methodol*. 2005;8(1):19-32. doi:10.1080/1364557032000119616

387 17. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. A scoping review on the conduct and reporting of  
388 scoping reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16:15. doi:10.1186/s12874-016-0116-4

389 18. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for  
390 conducting systematic scoping reviews. *JBI Evid Implement*. 2015;13(3):141-146.  
391 doi:10.1097/XEB.0000000000000050

392 19. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews  
393 (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-473.  
394 doi:10.7326/M18-0850

395 20. Sawatzky R, Kwon JY, Barclay R, et al. Implications of response shift for micro-,  
396 meso-, and macro-level healthcare decision-making using results of patient-reported outcome  
397 measures. *Qual Life Res*. 2021;30(12):3343-3357. doi:10.1007/s11136-021-02766-9

398 21. Enrique B, Marta B. Efficacy, Effectiveness and Efficiency in the Health Care: The  
399 Need for an Agreement to Clarify its Meaning. *Int Arch Public Health Community Med*.  
400 2020;4(1). doi:10.23937/2643-4512/1710035

- 401 22. Marley J. Efficacy, effectiveness, efficiency. *Aust Prescr.* 2000;23(6):114-115.  
402 doi:10.18773/austprescr.2000.131
- 403 23. Covidence systematic review software. Accessed June 10, 2022.  
404 <https://www.covidence.org/>
- 405 24. Al Hamarneh YN, Johnston K, Marra CA, Tsuyuki RT. Pharmacist prescribing and  
406 care improves cardiovascular risk, but is it cost-effective? A cost-effectiveness analysis of the  
407 Rx EACH study. *Can Pharm J.* 2019;152(4):257-266. doi:10.1177/1715163519851822
- 408 25. Beahm NP, Smyth DJ, Tsuyuki RT. Outcomes of Urinary Tract Infection  
409 Management by Pharmacists (RxOUTMAP): A study of pharmacist prescribing and care in  
410 patients with uncomplicated urinary tract infections in the community. *Can Pharm J.*  
411 2018;151(5):305-314. doi:10.1177/1715163518781175
- 412 26. Booth JL, Mullen AB, Thomson DA, et al. Antibiotic treatment of urinary tract  
413 infection by community pharmacists: a cross-sectional study. *Br J Gen Pr.*  
414 2013;63(609):e244-9. doi:10.3399/bjgp13X665206
- 415 27. Kim JJ, Tian AH, Pham L, et al. Economic evaluation of pharmacists prescribing for  
416 minor ailments in Ontario, Canada: a cost-minimization analysis. *Int J Pharm Pract.*  
417 2021;29(3):228-234. doi:10.1093/ijpp/riab006
- 418 28. Lathia N, Sullivan K, Tam K, et al. Cost-minimization analysis of community  
419 pharmacy-based point-of-care testing for strep throat in 5 Canadian provinces. *Can Pharm J*  
420 *Ott.* 2018;151(5):322-331. doi:10.1177/1715163518790993
- 421 29. Mansell K, Bootsman N, Kuntz A, Taylor J. Evaluating pharmacist prescribing for  
422 minor ailments. *Int J Pharm Pract.* 2015;23(2):95-101. doi:10.1111/ijpp.12128
- 423 30. Pojskic N, MacKeigan L, Boon H, Austin Z. Initial perceptions of key stakeholders in  
424 Ontario regarding independent prescriptive authority for pharmacists. *Res Soc Adm Pharm.*  
425 2014;10(2):341-354. doi:10.1016/j.sapharm.2013.05.008
- 426 31. Rafferty E, Yaghoubi M, Taylor J, Farag M. Response to: Costs and savings  
427 associated with a pharmacists prescribing for minor ailments program in saskatchewan. *Cost*  
428 *Eff Resour Alloc.* 2018;16(1):1-4. doi:10.1186/s12962-018-0159-y
- 429 32. Stewart F, Caldwell G, Cassells K, Burton J, Watson A. Building capacity in primary  
430 care: the implementation of a novel "Pharmacy First" scheme for the management of UTI,

- 431 impetigo and COPD exacerbation. *Prim Health Care Res Dev.* 2018;19(6):531-541.  
432 doi:10.1017/S1463423617000925
- 433 33. Tsuyuki RT, Al Hamarneh YN, Jones CA, Hemmelgarn BR. The Effectiveness of  
434 Pharmacist Interventions on Cardiovascular Risk: The Multicenter Randomized Controlled  
435 RxEACH Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(24):2846-2854. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.528
- 436 34. Bush J, Langley CA, Wilson KA. The corporatization of community pharmacy:  
437 Implications for service provision, the public health function, and pharmacy's claims to  
438 professional status in the United Kingdom. *Res Soc Adm Pharm.* 2009;5(4):305-318.  
439 doi:10.1016/j.sapharm.2009.01.003
- 440 35. Habeeb Ibrahim A, Jose D, Jegan R. Pharmacists in the Wider Public Health  
441 Workforce – A Review. *Arch Pharm Pract.* 2012;3(2):166. doi:10.4103/2045-080X.112812
- 442 36. Mossialos E, Naci H, Courtin E. Expanding the role of community pharmacists:  
443 Policymaking in the absence of policy-relevant evidence? *Health Policy.* 2013;111(2):135-  
444 148. doi:10.1016/j.healthpol.2013.04.003
- 445 37. Law MR, Morgan SG, Majumdar SR, Lynd LD, Marra CA. Effects of prescription  
446 adaptation by pharmacists. *BMC Health Serv Res.* 2010;10((Law M.R.) Centre for Health  
447 Services and Policy Research, School of Population and Public Health, The University of  
448 British Columbia, 201-2206 East Mall, Vancouver, BC, V6T 1Z3, Canada.):313.
- 449 38. Famiyeh IM, MacKeigan L, Thompson A, Kuluski K, McCarthy LM. Exploring  
450 pharmacy service users' support for and willingness to use community pharmacist prescribing  
451 services. *Res Soc Adm Pharm.* Published online July 24, 2018.  
452 doi:10.1016/j.sapharm.2018.07.016
- 453 39. Weiss MC, Sutton J. The changing nature of prescribing: Pharmacists as prescribers  
454 and challenges to medical dominance. *Sociol Health Illn.* 2009;31(3):406-421.  
455 doi:10.1111/j.1467-9566.2008.01142.x
- 456 40. Stewart DC, MacLure K, Bond CM, et al. Pharmacist prescribing in primary care: the  
457 views of patients across Great Britain who had experienced the service. *Int J Pharm Pract.*  
458 2011;19(5):328-332. doi:10.1111/j.2042-7174.2011.00130.x
- 459 41. Hobson RJ, Scott J, Sutton J. Pharmacists and nurses as independent prescribers:  
460 Exploring the patient's perspective. *Fam Pract.* 2010;27(1):110-120.

461 doi:10.1093/fampra/cmp070

462 42. *Projet de Loi N° 41 (2011, Chapitre 37) - Loi Modifiant La Loi Sur La Pharmacie.*;  
463 2011. Accessed September 12, 2022.  
464 [http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=5&file=2](http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=5&file=2011C37F.PDF)  
465 [011C37F.PDF](http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=5&file=2011C37F.PDF)

466 43. *Projet de loi n° 31 (2020, chapitre 4) - Loi modifiant principalement la Loi sur la*  
467 *pharmacie afin de favoriser l'accès à certains services.*; 2020. Accessed September 12, 2022.  
468 [http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=5&file=2](http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=5&file=2020C4F.PDF)  
469 [020C4F.PDF](http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=5&file=2020C4F.PDF)

470 44. Ordre des pharmaciens du Québec. Ordre des pharmaciens du Québec. Accessed  
471 September 12, 2022. <https://www.opq.org/lordre/lorganisation/histoire/>

472 45. Piraux A, Hammoud R, Riou J, Lebdaï S, Faure S. Assessment of the Compliance of  
473 Cystitis Management According to French Recommendations through the Analysis of  
474 Prescriptions Collected in Community Pharmacies. *Antibiotics*. 2022;11(7):976.  
475 doi:10.3390/antibiotics11070976

476 46. Beahm N, Smyth D, Tsuyuki R. Pharmacist Prescribing and Care for Patients with  
477 Uncomplicated Urinary Tract Infections in the Community: Antimicrobial Utilization and  
478 Stewardship Results of the RxOUTMAP Study. *Open Forum Infect Dis*.  
479 2018;5(suppl\_1):S87-S87. doi:10.1093/ofid/ofy210.213

480 47. Arrêté du 6 mars 2020 relatif à l'autorisation du protocole de coopération « Prise en  
481 charge de la pollakiurie et de la brûlure mictionnelle chez la femme de 16 à 65 ans par  
482 l'infirmier diplômé d'Etat et le pharmacien d'officine dans le cadre d'une structure pluri-  
483 professionnelle » - Légifrance. Accessed September 7, 2022.  
484 <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041697967>

485 48. Association des bannières et chaînes de pharmacies du Québec. ABCPQ. Accessed  
486 September 7, 2022. <https://abcpq.ca/>

487 49. Maskrey M, Johnson CF, Cormack J, Ryan M, Macdonald H. Releasing GP capacity  
488 with pharmacy prescribing support and New Ways of Working: a prospective observational  
489 cohort study. *Br J Gen Pract*. 2018;68(675):e735-e742. doi:10.3399/bjgp18X699137

490 50. Cazarim M de S, Pereira LRL. Cost-effectiveness analysis of pharmaceutical care for



491 hypertensive patients from the perspective of the public health system in Brazil. Godman B,  
492 ed. *PLOS ONE*. 2018;13(3):e0193567. doi:10.1371/journal.pone.0193567

493 51. Tsuyuki RT, Houle SKD, Charrois TL, et al. Randomized Trial of the Effect of  
494 Pharmacist Prescribing on Improving Blood Pressure in the Community: The Alberta Clinical  
495 Trial in Optimizing Hypertension (RxACTION). *Circulation*. 2015;132(2):93-100.  
496 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015464

497 52. Varas-Doval R, Gastelurrutia MA, Benrimoj SI, García-Cárdenas V, Sáez-Benito L,  
498 Martínez-Martínez F. Clinical impact of a pharmacist-led medication review with follow up  
499 for aged polypharmacy patients: A cluster randomized controlled trial. *Pharm Pract*.  
500 2020;18(4):2133. doi:10.18549/PharmPract.2020.4.2133

501 53. Miarons M, Marín S, Amenós I, Campins L, Rovira M, Daza M. Pharmaceutical  
502 interventions in the emergency department: cost-effectiveness and cost-benefit analysis. *Eur J*  
503 *Hosp Pharm*. 2021;28(3):133-138. doi:10.1136/ejhpharm-2019-002067

504 54. Obreli-Neto PR, Marusic S, Guidoni CM, et al. Economic evaluation of a  
505 pharmaceutical care program for elderly diabetic and hypertensive patients in primary health  
506 care: a 36-month randomized controlled clinical trial. *J Manag Care Spec Pharm*.  
507 2015;21(1):66-75. doi:10.18553/jmcp.2015.21.1.66

508 55. Jódar-Sánchez F, Malet-Larrea A, Martín JJ, et al. Cost-Utility Analysis of a  
509 Medication Review with Follow-Up Service for Older Adults with Polypharmacy in  
510 Community Pharmacies in Spain: The conSIGUE Program. *PharmacoEconomics*.  
511 2015;33(6):599-610. doi:10.1007/s40273-015-0270-2

512 56. Pearson G, Yuksel N, Card D, et al. An information paper on pharmacist prescribing  
513 within a health care facility. *Can J Hosp Pharm*. 2002;55(1):56-62.

514

# Recours aux antibiotiques dans les infections urinaires de la femme : des recommandations à la pratique

Le contexte de la prescription pharmaceutique étant posé, il est désormais pertinent de s'intéresser à la prise en charge de l'infection urinaire de la femme, et ce, de manière globale. Il s'agit en effet d'une affection fréquente, bénigne le plus souvent, et qui ne nécessite pas de plateau technique particulier, tant pour son diagnostic que sa prise en charge. Cependant, l'inconfort ressenti par les patientes est tel qu'une prise en soin rapide avec une antibiothérapie adaptée est recommandée<sup>72</sup>. Même si l'on estime que les symptômes d'une cystite simple sont résolutifs dans 25 à 45% des cas, selon la temporalité et l'étude considérée, la supériorité de l'antibiothérapie à un placebo permet de réduire la durée et l'intensité de la symptomatologie<sup>73-75</sup>. Dans l'objectif de documenter les pratiques en vie réelle, en France, et de les confronter aux recommandations de prise en charge des infections urinaires de la femme, deux études descriptives rétrospectives ont été menées, *via* deux méthodologies différentes.

La première étude avait pour but d'analyser l'évolution des comportements, en matière de prescription d'antibiotiques, pour les infections urinaires aiguës non compliquées chez les femmes en France, de 2014 à 2019 ([Article 2](#)). Et ce, afin de déterminer si et dans quelle mesure les nouvelles recommandations ont été appliquées<sup>76</sup>. En effet, la réduction de l'antibiorésistance implique une actualisation régulière des recommandations en matière d'antibiothérapie, des politiques de santé dédiées, ainsi que des campagnes de sensibilisation sur les comportements à adopter. L'accès au Système national des données de santé (SNDS) a permis l'utilisation de la base de données « *Open Medic* »<sup>77</sup>, base qui recense la totalité des dépenses de médicaments en ville, quel que soit le régime considéré, et qui a permis d'analyser les remboursements pour les classes d'antibiotiques concernées dans les infections urinaires de la femme. Cette étude rapporte une nette diminution de la délivrance de molécules telles que la loméfloxacin et de la norfloxacine (- 80%), au profit des antibiotiques recommandés en première ligne, que sont la fosfomycine (+ 41%) et le pivmecillinam (+ 7 430%). Néanmoins, la mise en œuvre de nouvelles recommandations par les praticiens nécessite du temps, des moyens et des outils.

Cette première analyse menée à partir d'une base de données nationale a été complétée par une étude menée en vie réelle, dans la subdivision où se déroulera l'essai clinique PharmaCyst' ([Article 3](#)). Cette étude visait à évaluer la conformité des ordonnances établies en vue de soulager une infection urinaire, au regard des recommandations françaises en vigueur<sup>78</sup>. La participation d'une quinzaine de pharmacies d'officine de la région des Pays de la Loire a permis de confronter les recommandations théoriques, à la pratique des prescripteurs. La forte prévalence des cystites non compliquées (79,2%) parmi les infections urinaires est venue conforter la littérature internationale<sup>34,35</sup>. La conformité des prescriptions pour cette infection a été évaluée à 66% en termes de nature, dosage et durée d'antibiothérapie. Cependant, la prise en compte de l'examen réalisé comme critère d'évaluation de la conformité, en l'occurrence la bandelette urinaire, a fait chuter le taux de conformité global à 5,8%. Taux lui-même divisé par deux par l'ajout des règles hygiéno-diététiques comme critère de conformité.

Ce constat se retrouve en ville comme à l'hôpital, en France comme dans le monde<sup>79-82</sup>. La faible adhésion aux recommandations est l'une des raisons qui explique cette ascension de l'antibiorésistance<sup>79,83-85</sup>. Une des

explications pouvant expliquer la difficulté à suivre les recommandations est le changement régulier de ces dernières, précisément pour limiter la résistance aux agents antimicrobiens et tenter de les préserver au mieux. Pour la combattre, diverses mesures ont été prises avec l'objectif de former et d'informer les soignants de l'importance de suivre et respecter les recommandations en vigueur<sup>86-88</sup>. En tant que spécialiste du médicament, et positionné en dernière ligne avant la prise d'un traitement, le pharmacien peut être considéré comme le dernier rempart. Il se doit de donner le bon médicament, au bon patient, au bon moment, à la bonne dose, et par la bonne voie d'administration ; également appelée règle des « 5B »<sup>89</sup>. De fait, il doit s'assurer de l'adéquation entre la thérapeutique et le diagnostic. Ceci implique de connaître les recommandations en vigueur, mais également de rappeler les règles hygiéno-diététiques tout aussi importantes pour la guérison et limiter les récurrences.

De ces deux travaux ressortent des conclusions convergentes. Des antibiothérapies sont fréquemment dispensées par les officines françaises pour soulager les infections urinaires de la femme. La conformité aux recommandations s'avère moyenne, et dépend du type d'infection. Pour des infections aussi banales que fréquentes que sont les infections urinaires, leur prise en charge actuelle demeure parfois inadaptée et en dehors des recommandations des sociétés savantes<sup>76,78,90,91</sup>. Si la France a fait le choix d'introduire la fosfomycine en première ligne, c'est en partie pour sa faible résistance à *Escherichia Coli*, principale souche bactérienne rencontrée dans les cystites simples, et dont la sensibilité à l'égard de cet antibiotique est proche de 98%<sup>92</sup>.

Bien que des progrès aient été observés, la prescription d'antibiotiques non recommandés, tels que les fluoroquinolones, et plus particulièrement la norfloxacine et la loméfloxacin, augmentent le risque d'antibiorésistance. Les antibiotiques étant parfois mal-utilisés (*misuse*) ou surutilisés (*overuse*), ils peuvent être à l'origine de résistances bactériennes, et notamment les fluoroquinolones<sup>93-96</sup>. La résistance aux agents antimicrobiens demeure un enjeu majeur pour le système de santé<sup>97-99</sup>. Une étude publiée dans *The Lancet* en début d'année 2022 rapporte que les bactéries résistantes aux antibiotiques ont été la cause de plus de 1,2 millions de décès dans le monde en 2019<sup>100</sup>. Des experts suggèrent que ce chiffre pourrait atteindre 10 millions d'individus en 2050, et ainsi devenir ainsi la première cause de décès, devant le cancer<sup>101</sup>. L'antibiorésistance, et par voie de conséquence l'adéquation entre une affection et une antibiothérapie, doit demeurer une priorité pour tous les professionnels de santé.

## 1. Article 2 : Évolution de la prise en charge des infections urinaires chez la femme

Changes in the management of urinary tract infections in women: impact of the new recommendations on antibiotic prescribing behavior in France, between 2014 and 2019

**Arthur Piraux**, Sébastien Faure, Kurt G. Naber, Jakhongir F. Alidjanov and Aline Ramond-Roquin

*BMC Health Services Research*, 2021 (<https://doi.org/10.1186/s12913-021-06653-4>)

RESEARCH

Open Access

# Changes in the management of urinary tract infections in women: impact of the new recommendations on antibiotic prescribing behavior in France, between 2014 and 2019



Arthur Piraux<sup>1\*</sup>, Sébastien Faure<sup>1</sup>, Kurt G. Naber<sup>2</sup>, Jakhongir F. Alidjanov<sup>3</sup> and Aline Ramond-Roquin<sup>4,5</sup>

## Abstract

**Background:** Urinary tract infections (UTIs) are among the most common infections that require antibiotic therapy. In December 2015, new guidelines for UTI management were published in France with the aim of reducing antibiotic misuse and the risk of antimicrobial resistance.

**Objectives:** To analyze changes in antibiotic prescribing behavior for acute uncomplicated UTI in women in France from 2014 to 2019.

**Methods:** Retrospective study using data extracted from the medico-administrative database 'OpenMedic' that is linked to the French National Health Data System and collects data on the reimbursement of prescribed drugs. The analyses focused on the number of boxes of antibiotics delivered by community pharmacies, the molecule class, and the prescriber's specialty.

**Results:** Overall, antibiotic dispensing by community pharmacies increased by 2% between 2014 and 2019, but with differences in function of the antibiotic class. The use of antibiotics recommended as first-line and second-line treatment increased (+ 41% for fosfomycin and + 7430% for pivmecillinam). Conversely, the dispensing of lomefloxacin and norfloxacin decreased by 80%, and that of ciprofloxacin by 26%. Some antibiotics were mostly prescribed by general practitioners (lomefloxacin, pivmecillinam) and others by secondary care physicians (ofloxacin). Dispensing increased for antibiotics prescribed by secondary care physicians (+ 13% between 2014 and 2019) and decreased for antibiotics prescribed by GPs (− 2% for the same period).

**Conclusion:** These data suggest that the new recommendations are followed, as indicated by the increased prescription of fosfomycin and pivmecillinam and decreased prescription of fluoroquinolones. However, the efficient transmission and implementation of new recommendations by practitioners requires time, means and dedicated tools.

**Keywords:** Urinary tract infection, Antimicrobial resistance, Antibiotic consumption, Guideline adherence, Prescriber-pharmacist collaboration, Educational intervention, Antibiotic resistance

\* Correspondence: [arthur.piraux@univ-angers.fr](mailto:arthur.piraux@univ-angers.fr)

<sup>1</sup>Univ Angers, Inserm, CNRS, MINT, SFR ICAT, 16 boulevard Daviers, F-49000 Angers, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

## Background

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infections, particularly in women [1–3]. Yet, UTI incidence is difficult to estimate because this is not a reportable disease in many countries and in primary care settings the diagnosis may not be always confirmed by urine testing. Previous studies found that about 10% of > 18-year-old women presented UTI symptoms in the 12 months preceding the survey, and that approximately 50% of women had at least one episode of cystitis during their life [1, 4]. In France, 4 to 6 million people have UTI each year. It is one of the main reasons for consulting a general practitioner (GP) [3, 5, 6].

UTIs, particularly acute uncomplicated cystitis, are usually treated with short-course antibiotic regimens. However, bacterial resistance to some antibiotics currently used for managing community-acquired UTIs has been detected in primary care settings and hospitals worldwide [7–9]. Antimicrobial resistance (AMR) is considered one of the most important threats to modern medicine by the World Health Organization (WHO) [8, 10, 11]. According to a recent WHO report, bacterial resistance has been found in almost 40% of human infections in some developed countries [12]. In the case of UTIs, antibiotic resistance is associated with delayed symptom resolution, and might cause pyelonephritis [13, 14]. Therefore, to limit AMR increase, recommendations on UTI management are regularly updated by the health authorities and scientific societies [7, 15, 16]. For instance, the current guidelines indicate that in women with uncomplicated UTI, fluoroquinolones (e.g. lomefloxacin and norfloxacin) should only be prescribed as last-line treatment [15, 17]. In France, the *Société de pathologie infectieuse de langue française* (French infectious disease society) and the *Haute autorité de la santé* (French national health authority) updated their guidelines on UTI management in December 2015 and now recommend a single dose of fosfomycin for acute uncomplicated cystitis (Table 1). Moreover, to limit the use of lomefloxacin and norfloxacin, the French authorities decided to stop their reimbursement from June 2019. Additionally, several public health campaigns have been deployed to make people aware of AMR risk and to explain the correct use of antibiotics [10, 20–22].

The objective of this study was to analyze how antibiotic prescriptions for the management of acute uncomplicated UTI in women changed in France between 2014 and 2019 to determine whether and to what extent these new guidelines have been implemented. Indeed, to reduce AMR, it is important to study the impact of health policies, recommendations, and awareness campaigns on the physicians' prescribing behaviors.

## Method

### Study design

Retrospective study based on data extracted from a medico-administrative database linked to the *Système National Interrégimes de l'Assurance Maladie* (French National Health Insurance System).

### Choice of database

The 'OpenMedic' database collects data from the *Système National des données de santé* (National Health Data System) and was selected because it provides exhaustive information on drugs (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC, classification) dispensed by community pharmacies to the entire French population since 2014 [23]. This database, available online and with an open license, allows determining the origin of drug prescriptions presented to community pharmacies and investigating drug utilization in France (reimbursed and non-reimbursed drugs). These data are collected by the *Caisse Nationale de l'Assurance Maladie* (French National Health Insurance System), in charge of medication reimbursement in France.

### Choice of antibiotics

Only data on antibiotics included in the 2015 guidelines on UTI management were selected from the 'OpenMedic' database (Table 1) [3, 7, 19, 24]. Some of these antibiotics are only used for treating acute cystitis (fosfomycin, nitrofurantoin, and lomefloxacin), while others are prescribed for UTI management in general (pivmecillinam and norfloxacin) and also for other infection types (ciprofloxacin, ofloxacin and norfloxacin). To limit the lack of information on the indication in the database, only oral antibiotics were selected (ear and eye drops, and injectable forms were removed). All

**Table 1** French guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis

	Before December 2015 [18]	From December 2015 [7, 19]
<b>First line</b>	Fosfomycin as a single dose	Fosfomycin as a single dose
<b>Second line</b>	Nitrofurantoin for 5 days Fluoroquinolone <sup>a</sup> as single dose ( <i>ciprofloxacin, ofloxacin</i> ) Fluoroquinolone <sup>a</sup> for 3 days ( <i>ciprofloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, ofloxacin</i> )	Pivmecillinam for 5 days
<b>Third line</b>		Nitrofurantoin for 5 days Fluoroquinolone <sup>a</sup> as single dose ( <i>ciprofloxacin, ofloxacin</i> )

<sup>a</sup> The use of fluoroquinolone is not indicated if another quinolone has been taken in the previous six months, regardless of the indication

antibiotics dispensed by French pharmacies are only available as prescription drugs and not as over-the-counter drugs.

#### Inclusion criteria and study variables

As the OpenMedic database does not give the reason (i.e. diagnosis) that led to the antibiotic prescription, some of the variables available in this database (Additional file 1: Table 1) were selected as inclusion criteria to obtain a patient typology as close as possible to that of a woman with uncomplicated UTI:

- Female sex (exclusion of men and unknown sex);
- Age between 20 and 59 years (age > 65 years may be a risk factor for UTI complications, according to the French recommendations [19]);
- Living in France;
- The selected antibiotics were identified using the fifth level (i.e. chemical substances) of the ATC classification and their presentation ID code (to select only oral antibiotics).

Among the 25 different types of prescribers available in this database (Additional file 1: Table 1), two categories were selected: general practitioners (GPs) and secondary care physicians (including emergency services and physicians/GPs working in private clinics and residential care homes). These physicians are the most accessible and appropriate for the management of uncomplicated UTIs; these two categories alone account for more than 90% of all prescriptions.

#### Statistical analysis

The French healthcare system and particularly the modalities for prescribing and dispensing drugs did not allow us to use the daily defined dose to describe antibiotic consumption. Therefore, we used the number of boxes of a specific antibiotic dispensed by community pharmacies per year. Indeed, the database counts the deliveries per patient over a year in a binary way (no = 0/yes  $\geq 1$ ), regardless of the number of boxes dispensed to that patient during that year (1 episode = 1 delivery / 5 episodes = 1 delivery). Moreover, the delivery of two boxes of the same antibiotic type does not imply that a patient took all the tablets contained in the two boxes (e.g. pivmecillinam). Similarly, the delivery of four boxes of the same molecule does not imply that the four boxes were used to treat a single episode (e.g. fosfomycin).

The various analyses focused on the number of boxes of the main antibiotics indicated for UTI delivered by community pharmacies for each year and the prescriber type.

## Results

### Changes in antibiotic delivery from 2014 to 2019

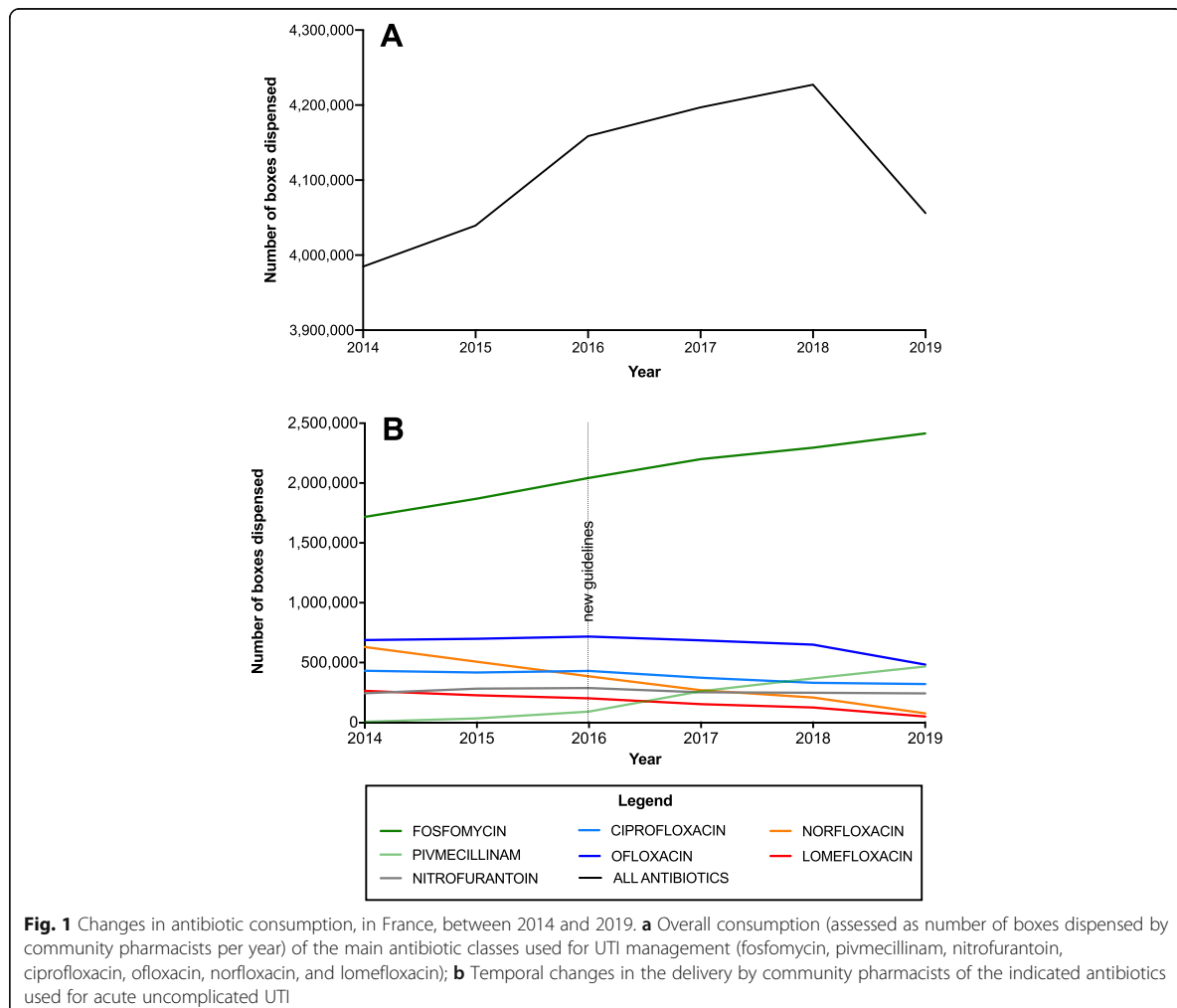
Overall, the number of antibiotic boxes commonly used for UTI treatment and dispensed by community pharmacies (Fig. 1A) increased by 6% from 2014 to 2018 (3,984,834 boxes prescribed in 2014 and 4,227,236 in 2018), and then slightly decreased from 2018 to 2019 (4,056,035 prescribed boxes in 2019), resulting in a 2% increase during the study period. However, this relative stable trend hid differences among antibiotic classes (Fig. 1B). Specifically, the prescription of pivmecillinam, an antibiotic that is now recommended as second-line treatment, progressively and rapidly increased (+434% in 2015, +4107% in 2017, +7430% in 2019; 6000 boxes were delivered in 2014 and more than 467,000 in 2019). The delivery of fosfomycin (the first-line drug for uncomplicated UTI) also progressively increased, but more slowly (+9% in 2015, +28% in 2017, and +41% in 2019). On the other hand, the delivery of lomefloxacin and norfloxacin strongly decreased, particularly in 2019 (–82% and –88%, respectively, compared with 2014). Ciprofloxacin and ofloxacin consumption showed a smaller decrease (–26% and –30%, respectively, in 2019 compared with 2014), while nitrofurantoin delivery remained stable (–0.6%) during the study period.

GPs were the most common prescribers of antibiotics for UTI management (76% of all antibiotic prescriptions for UTI; approximately 4.2 million antibiotic boxes per year counted by the French National Health Insurance system), followed by secondary care physicians (16% of all antibiotic prescriptions). These two categories alone were responsible for more than 92% of all prescriptions.

### Changes in antibiotics delivered depending on the Prescriber's type

To evaluate the implementation of the 2015 UTI recommendations, the prescribing patterns of GPs and secondary care physicians were investigated (Fig. 2). During the study period, their prescribing behavior changed in line with the national recommendations, but some differences could be observed between GPs (Fig. 2A) and secondary care physicians (Fig. 2B).

Fosfomycin remained the most prescribed molecule, and its delivery by community pharmacies increased over time (+39% for GPs and +74% for secondary care physicians between 2014 and 2019). Conversely, the prescription of pivmecillinam, which is now recommended as a second-line treatment, increased more among GPs than secondary care physicians (respectively +8207% and +3913%). However, nitrofurantoin prescription frequency did not change in both groups. Ciprofloxacin and ofloxacin were preferentially prescribed by secondary care physicians than by GPs. In 2019, these two molecules appeared in 37% of secondary care physicians'



prescriptions and in 18% of GPs' prescriptions. Conversely, lomefloxacin and norfloxacin, which are no longer reimbursed since June 2019, were more frequently prescribed by GPs than secondary care physicians. In 2014, they represented 27 and 9% of all molecules prescribed by GPs and secondary care physicians, respectively. In 2019, they represented only 4 and 2% of all prescriptions by GPs and secondary care physicians, respectively.

Overall, the main trends observed in Fig. 1 (increase in 2018 before a decrease in 2019) were also detected for the antibiotic prescribing behaviors of GPs (+ 3% between 2014 and 2019), but not of secondary care physicians (+ 18% for the same period).

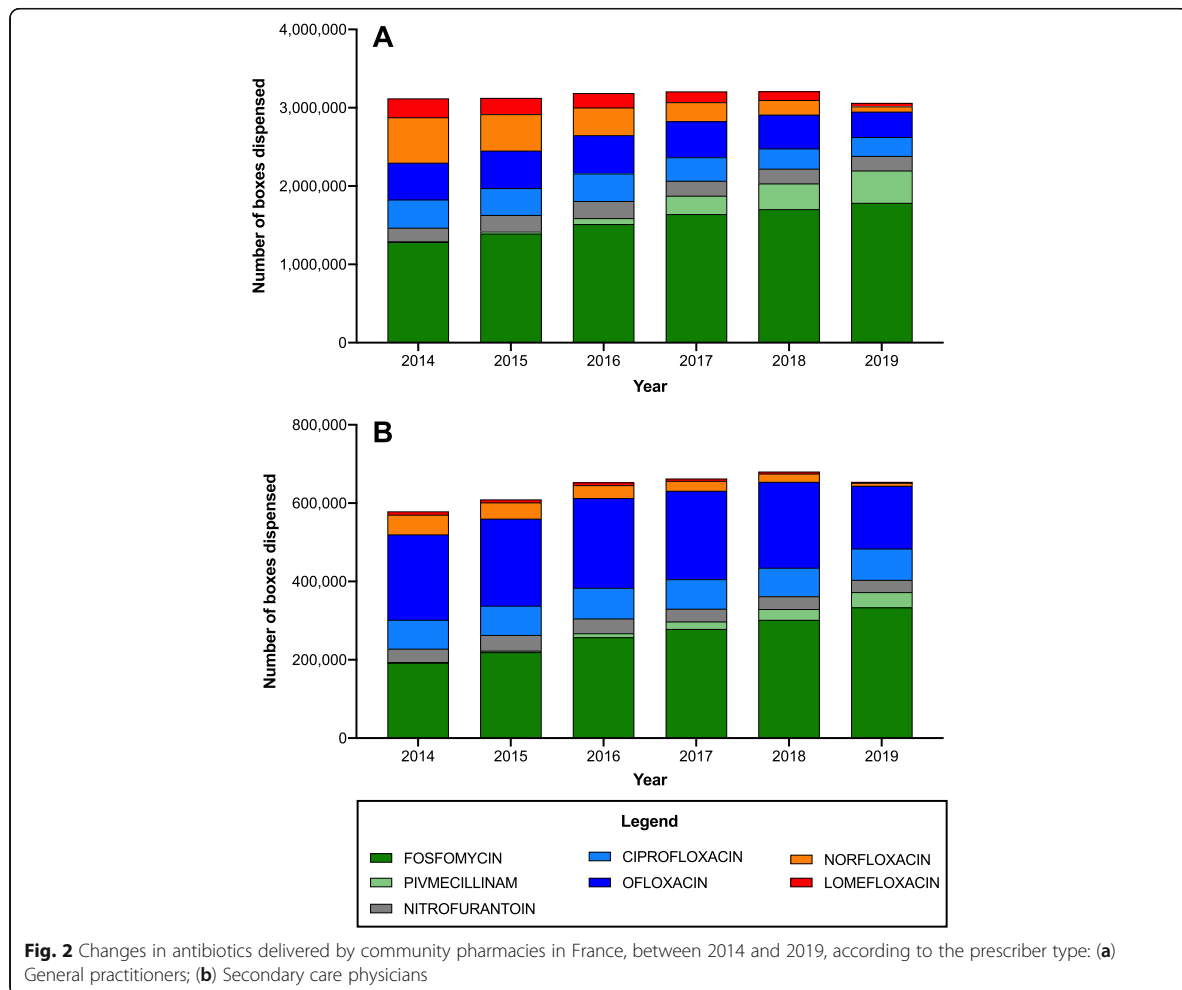
## Discussion

### Main results

The OpenMedic data, which reflect the antibiotic delivery by community pharmacies, showed variations

according to the molecule class and the prescriber considered. We observed the emergence of pivmecillinam, an increase of fosfomycin, and a large decrease of norfloxacin and lomefloxacin prescriptions. This very large decrease, more than 80%, for lomefloxacin and norfloxacin is an accomplishment on its own. Although the non-reimbursement of these molecules was implemented only at the end of the study period (in 2019), their prescription progressively decreased since the beginning of the study (in 2014). As the French national health authority opinion to end their reimbursement was issued in February 2017, we can hypothesize that these two years allowed prescribers to be informed about the decision, and to get acquainted with the new recommendations [25, 26]. In addition, in France, most patients do not need to pay for their medications at the community pharmacy because the Health Insurance System pays directly the pharmacists. Therefore, they may not





understand and accept to pay for an antibiotic prescribed by a physician for UTI. As a consequence, they may refuse to buy the antibiotic, they may go to another physician, or they may ask the pharmacist to contact the prescriber in order to change the prescribed antibiotic molecule [27].

Some molecules were more specific to a specific prescriber. For example, pivmecillinam was prescribed mainly by GPs, and ofloxacin by secondary care physicians. In 2019, about 16% of fosfomycin prescriptions were by secondary care physicians who are working in centers in which the resources and technical facilities are not designed to manage acute uncomplicated UTI. This could mirror the increase in the use of the emergency department even for minor health problems, particularly during weekends and weeknights (i.e. when GPs are often not on duty in France) [5, 28, 29]. Indeed, such prescriptions were mainly issued in a hospital, but the antibiotic was dispensed by a community pharmacy.

The finding about the high percentage of fluoroquinolone (ciprofloxacin, ofloxacin) prescriptions by secondary care physicians should also be considered with caution because they are prescribed for many infections that are often more serious than UTI. Moreover, the recommendations for other common infectious diseases were not changed during the study period. For instance, the latest recommendations for adult lower respiratory tract infections were published in 2010 [30] and for upper respiratory tract infections in 2011 [31]. Conversely, the proportion of pivmecillinam prescriptions increased in both groups but much more in the GP group. Overall, these differences can be explained by the fact that uncomplicated UTIs are, in theory, managed by GPs, while complicated infections are treated in hospital and do not have the same recommendations and treatments [7, 15].

**Impact of expert recommendations and health policies**

The study by Grol et al. focused specifically on the most effective ways to implement new scientific evidence in

the daily medical practice [32]. Many tools are available for policymakers and practitioners, but no method seems to perform better than the others. Therefore, the choice of tool should be based on the specific environment and the health professionals targeted by the new recommendations/changes. Moreover, such tool should also allow regularly assessing the impact of the new measures.

The year 2016, when the new recommendations were implemented, was characterized by the strong increase in the delivery of pivmecillinam, which officially entered the therapeutic arsenal, and the significant decrease of ciprofloxacin. However, as the physicians' adherence to recommendations is poor, policymakers should combine the publication of new guidelines with interventions to convince prescribers [24, 33–37]. For example, in England, to reduce inappropriate UTI management, and to limit the risk of trimethoprim resistance, the National Health Service introduced the 'Quality Premium' program in 2016 with the aim of reducing trimethoprim prescriptions through financial incentives [38]. Similarly, the French health authorities concluded that lomefloxacin and norfloxacin have insufficient medical value and decided to stop their reimbursement at the beginning of 2019 to limit their use. This measure seems to be useful, as indicated by the very strong decrease in their delivery in 2019 and was supported by a broad-based communication (scientific congresses, websites and newsletters) to promote the new recommendations. For example, some very synthetic 'memos', including the key messages of the new recommendations were proposed [19].

The Infectious Diseases Society of America introduced new guidelines for UTI treatment in 2011 [39]. To measure compliance with these new recommendations, a retrospective analysis was carried from 2009 to 2013. The authors observed a positive change in the choice of antibiotic class. Conversely, the new guidelines did not seem to improve the inappropriate duration of antibiotic therapy. According to the authors, antimicrobial stewardship (AMS) interventions are needed to improve antibiotic prescribing for uncomplicated UTIs. AMS initiatives are regularly deployed in hospitals to prevent AMR. An AMS strategy implemented in emergency departments in Ohio, United States of America, was based on a two-step intervention [40]: i) an electronic order set based on the most recent guidelines for UTI treatment, with a financial incentive for its use, followed by ii) an audit and feedback. The first step of this AMS intervention led to a significant increase in the adherence to guidelines (from 44 to 68%) that continued to increase to 82% after the second step.

#### **How to improve the implementation of recommendations**

Besides the application of recommendations in terms of drug choice, it is important also to use the most adapted

care pathway. Indeed, acute cystitis should be managed only by GPs and community pharmacists. However, uncomplicated UTIs are still a frequent reason to visit emergency departments [28, 41].

Moreover, all physicians, and particularly GPs should be aware of the need to comply with the latest recommendations to reduce AMR [42]. One of the keys to the successful implementation of new recommendations is knowledge transfer, and many solutions are already available [43]. For example, a computerized decision support platform can be a tool to translate complex healthcare knowledge into everyday practice [44]. A study evaluated the impact of a mobile phone application to increase guideline adherence by prescribers caring for inpatients with community-acquired pneumonia or urinary tract infections [45]. The authors observed an increase in the adherence to the antibiotic guidelines, but only for pneumonia management. Nonetheless, this type of tool seems to work for prescribers. Indeed, 145 health workers downloaded the application during the study period, and more than 3000 downloads were recorded several months later. In France, several quick and simple computer tools (e.g. Antibioclic© and Vidal Recos® [46, 47]) are already available to find the recommended care pathway and most suitable treatment.

Some barriers need to be overcome. Communication, especially between GPs and institutions, is an important point [48]. Scientific societies and institutions have to work with physicians to make these recommendations more "user-friendly". Physicians could be included in the groups involved in guideline drafting to make them accessible to all and as close as possible to the real practice conditions. All the main concerned parties (clinicians, researchers, knowledge users, and institutions) should be brought together to identify common challenges and success factors for the implementation of a new program [49].

More than insufficient knowledge, lack of agreement with the recommendations and lack of applicability seem to be the main barriers to guideline adherence [50]. To overcome these barriers, education sessions could be proposed where small groups of GPs (or other healthcare professionals) can analyze their current practices and find ways to include the new recommendations [37, 40]. This approach is useful, but possibly not in the long term [51].

Several studies have assessed the impact of AMS in hospital settings, but very few in communities [52–55]. A recent article examined specifically AMS interventions in the community [56], and again, found that education-focused interventions seem to be efficient to limit AMR. They also highlighted the lack of research on this topic in communities.

A systematic review in English primary care tried to identify ways to optimize AMS interventions [57]. The

authors identified 41 types of influences on antibiotic prescribing that were categorized in six theoretical domains frameworks. To improve guideline implementation, they suggested, for example, electronic decision support tools, workshops on antibiotic prescribing, and implementing evidence-based practice protocols. They stressed that these types of AMS interventions should be implemented also in other primary care settings, such as community pharmacies.

Moreover, the collaboration between physicians and community pharmacists could be strengthened, particularly when they work in the same community. The pharmacist could contribute to optimize the prescription of antibiotics for UTIs and help to limit unnecessary antibiotic exposure [58–60]. Different quality indicators (e.g. dosage, duration, antibiotic/antibiogram suitability) were improved after a pharmacist's intervention (> 96% of conformity for treatment duration and 98% for posology) [58].

#### Limitations

The lack of knowledge on the diagnosis is one of the biggest limits of this study. Despite the inclusion criteria based on sex and age, we cannot be sure that the delivered antibiotics were prescribed for UTI, although some of them (e.g. fosfomycin) should be used only for acute uncomplicated UTI in women. Moreover, the lack of information on the diagnosis did not allow checking the relevance of the antibiotic prescriptions. Therefore, antibiotics that can be used also for other indications were restricted to oral forms only, by eliminating all deliveries of ocular, auricular and injectable formulations.

The analysis of the number of boxes dispensed did not allow knowing the number of UTI episodes per year. Some treatments, for an episode, requires two boxes of antibiotics (pivmecillinam) and in other cases, the antibiotic can be used continuously for the prevention of recurrent cystitis (fosfomycin). Therefore, this analysis was based on an exhaustive result. The number of consumers, also available in this database, induced other biases (if a woman had three UTI episodes in the same year and was treated with the same antibiotic, she would have been counted only as one consumer). Data on the daily defined doses instead of the number of boxes would improve accuracy, and also allow comparing the French data with those of other countries.

Only the antibiotics recommended for UTI were selected, but others are prescribed to treat UTI (e.g. trimethoprim-sulfamethoxazole). Moreover, a drug dispensed in a pharmacy may be not taken by the patient for different reasons, including negative results of the urine culture. Finally, the non-reimbursement of lomefloxacin and norfloxacin from 2019 may have led to underreporting of their dispensing (if pharmacists do not submit the invoice to Health Insurance).

Another limitation concerns the database. As variables are limited, particularly the age groups (0–20 years, 20–60 years, more than 60 years), we could not assess differences in antibiotic prescriptions to women of different ages. It would be relevant to have narrower age classes for future analyses.

#### Future research

It should be important to code each medical procedure to allow a more detailed and objective analysis of antibiotic prescription practices and adherence to recommendations [14, 38, 61]. The knowledge of the diagnosis should also be useful for community pharmacists to check the antibiotic prescription appropriateness.

Besides, it would be interesting to follow a cohort of patients to analyze their care pathway (category of practitioners, time required to receive the diagnosis and treatment, etc.) to identify and propose strategies to improve adherence to healthcare guidelines.

#### Conclusion

To limit AMR, the French authorities reviewed their recommendations for UTI management in 2015 and fluoroquinolones are now only recommended as a last resort for uncomplicated infection. The new recommendations seem to be increasingly followed, on the basis of the changes in the delivery of antibiotics recommended for UTI treatment: an increase of fosfomycin and pivmecillinam, and a decrease of fluoroquinolones.

However, there is still place for improvement. Health policymakers must encourage and promote adherence to such recommendations. Financial motivations, audits and feedback, educational interventions, implication of primary healthcare professionals, prescriber-pharmacist collaborations are among the many resources available to help physicians. These approaches are particularly useful in primary care, where most patients go for UTI and where the potential is high to significantly limit AMR.

#### Abbreviations

AMR: Antimicrobial resistance; AMS: Antimicrobial stewardship; ATC: Anatomical Therapeutic Chemical; GP: General practitioner; UTI: Urinary tract infections; WHO: World Health Organization

#### Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06653-4>.

**Additional file 1: Table 1:** Variables available in the 'OpenMedic' database\*.

#### Acknowledgements

This study is part of the French network of University Hospitals HUGO ('Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest').

**Authors' contributions**

AP analyzed and interpreted the data. ARR interpreted the data and was a major contributor in writing the manuscript. SF, KGN and JFA have substantively revised the work. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding**

Not applicable.

**Availability of data and materials**

The datasets analyzed in the present study are available in the 'OpenMedic' database that collects data from the *Système National des données de santé* (National Health Data System), <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/>

**Declarations****Ethics approval and consent to participate**

Not applicable.

**Consent for publication**

Not applicable.

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

**Author details**

<sup>1</sup>Univ Angers, Inserm, CNRS, MINT, SFR ICAT, 16 boulevard Daviers, F-49000 Angers, France. <sup>2</sup>Department of Urology, Technical University of Munich, Munich, Germany. <sup>3</sup>Department of Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus-Liebig University of Giessen, Giessen, Germany. <sup>4</sup>Faculté de Santé, Département de Médecine Générale, Univ Angers, F-49000 Angers, France. <sup>5</sup>Univ Angers, Univ Rennes, EHESP1, Inserm, IRSET-ESTER, SFR ICAT, F-49000 Angers, France.

Received: 10 February 2021 Accepted: 14 June 2021

Published online: 28 June 2021

**References**

- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113(1):5–13. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01054-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01054-9).
- Geerlings SE. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr.* 2016;4(5). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012>.
- Société de pathologie infectieuse de langue française. Deuxième conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. *Médecine Mal Infect.* 1990;20:620–3.
- The European Association of Urology. XVth Congress of the European Association of Urology. Brussels, Belgium, April. *Eur Urol.* 2000;37 Suppl 2:1–175.
- Elkharat D, Arrouy L, Benhamou F, Dray A, Grenet J, Corre AL. Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France. In: Lobel B, Soussy C-J, editors. *Les infections urinaires*. Paris: Springer Paris; 2007. p. 1–20. [https://doi.org/10.1007/978-2-287-48617-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-2-287-48617-3_1).
- Bruyère F, Boiteux J-P. Épidémiologie, diagnostic et traitement des cystites aiguës isolées ou récidivantes de l'adulte. *EMC Urol.* 2011;4(3):1–11. [https://doi.org/10.1016/S1762-0953\(11\)50629-6](https://doi.org/10.1016/S1762-0953(11)50629-6).
- Société de pathologie infectieuse de langue française. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2015. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf>. Accessed 27 Dec 2018.
- World Health Organization, editor. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
- Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):13. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-13>.
- World Health Organization, editor. *Global action plan on antimicrobial resistance*. 2015. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193736>. Accessed 21 Jul 2020.
- World Health Organization. *Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report - Early implementation 2020*. 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332081/9789240005587-eng.pdf?ua=1>. Accessed 20 Oct 2020.
- IACG. No time to wait: Securing the future from drug-resistant infections. Report to the Secretary-General of the United Nations. 2019. [https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG\\_final\\_report\\_EN.pdf?ua=1](https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf?ua=1). Accessed 20 Oct 2020.
- Little P, Merriman R, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, et al. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. *BMJ.* 2010;340(feb05 1):b5633. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5633>.
- Sigler M, Leal JE, Bliven K, Cogdill B, Thompson A. Assessment of appropriate antibiotic prescribing for urinary tract infections in an internal medicine clinic. *South Med J.* 2015;108(5):300–4. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000278>.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103–20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>.
- G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner, Guidelines Associates: W. Devlies, J. Horváth, G. Mantica, T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay. EAU Guidelines: Urological Infections. Uroweb. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#1>. Accessed 21 Jul 2020.
- Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med.* 2017; 129(2):242–58. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1246055>.
- AFSSAPS. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. *Médecine Mal Infect.* 2008;38:5203–52.
- Haute autorité Santé. Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante de la femme. 2016. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm\\_cystite\\_aigue\\_cd-151116.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_cystite_aigue_cd-151116.pdf). Accessed 27 Dec 2018.
- European Commission. A European one health action plan against antimicrobial resistance. 2017. [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/health/files/antimicrobial\\_resistance/docs/amr\\_2017\\_action-plan.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf). Accessed 21 Jul 2020.
- Ministère des Solidarités et de la Santé, editor. *National health strategy 2018–2022*. 2017. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier\\_sns\\_2017\\_synthesev6-10p\\_anglais2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_synthesev6-10p_anglais2.pdf).
- Maugat Sylvie, Berger-Carbonne Anne. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé ! 2018. <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/186827/2320191>. Accessed 21 Jul 2020.
- Caisse nationale de l'assurance maladie. *Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes*. <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/>. Accessed 21 July 2020.
- Agut S. Prise en charge déclarée des cystites aiguës simples et récidivantes par les médecins généralistes français: étude de l'adéquation aux recommandations publiées par la SPILF en 2014. Paris Descartes; 2017. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01701036/document>.
- Dufay A. The repercussion of stopping reimbursement of olmesartan on antihypertensive drugs prescription and blood pressure control of treated hypertensive patients in France. *Ann Cardiol D'Angéologie.* 2018;67(3):149–53. <https://doi.org/10.1016/j.jancard.2018.04.024>.
- Humbert X, Rabiaza A, Schonbrodt L, Raginel T, Le Bas F. Impact du déremboursement de l'olmesartan chez les patients hypertendus en soins premiers. *Ann Cardiol Angéologie.* 2020;69(3):139–43. <https://doi.org/10.1016/j.jancard.2020.03.018>.
- França LR, Vidal C, Bourechak N, Jeanne PL, Deville GS-C, Massol J. A cohort study of therapeutic prescriptions after the end of phytotherapy drug reimbursement by French social security. *Pharmacoeconom Drug Saf.* 2013;22(7):760–8. <https://doi.org/10.1002/pds.3382>.
- Le Conte P, Elkharat D, Potel G. Prise en charge des infections urinaires communautaires dans les Service d'Accueil et d'Urgence Français.

- Antibiotiques. 2004;6(4):237–9. [https://doi.org/10.1016/S1294-5501\(04\)94270-7](https://doi.org/10.1016/S1294-5501(04)94270-7).
29. Elkharrat D, Brun-Ney D, Cordier B, Goldstein F, Péan Y, Sanson-Le-Pors MJ, et al. Prescriptions d'antibiotiques dans 34 services d'accueil et de traitement des urgences français Antimicrobial drugs prescribing in 34 french emergency department. *Médecine Mal Infect.* 2003;33(2):70–7. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(02\)00008-2](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(02)00008-2).
  30. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. *Médecine Mal Infect.* 2010; 41:221–8.
  31. Société de pathologie infectieuse de langue française. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Argumentaire. *Médecine Mal Infect.* 2011;35:578–618.
  32. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet.* 2003;362(9391):1225–30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14546-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14546-1).
  33. Llor C, Rabanaque G, Lopez A, Cots JM. The adherence of GPs to guidelines for the diagnosis and treatment of lower urinary tract infections in women is poor. *Fam Pract.* 2011;28(3):294–9. <https://doi.org/10.1093/fampra/cm107>.
  34. Kabbara WK, Meski MM, Ramadan WH, Maaliki DS, Salameh P. Adherence to international guidelines for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in Lebanon. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Médicale.* 2018;2018:1–6. <https://doi.org/10.1155/2018/7404095>.
  35. Zatorski C, Zocchi M, Cosgrove SE, Rand C, Brooks G, May L. A single center observational study on emergency department clinician non-adherence to clinical practice guidelines for treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):638. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1972-6>.
  36. Taur Y, Smith MA. Adherence to the Infectious Diseases Society of America guidelines in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 2007;44(6):769–74. <https://doi.org/10.1086/511866>.
  37. Grover ML, Bracamonte JD, Kanodia AK, Bryan MJ, Donahue SP, Warner A-M, et al. Assessing adherence to evidence-based guidelines for the diagnosis and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(2):181–5. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60996-8](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60996-8).
  38. Croker R, Walker AJ, Goldacre B. Why did some practices not implement new antibiotic prescribing guidelines on urinary tract infection? A cohort study and survey in NHS England primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(4):1125–32. <https://doi.org/10.1093/jac/dky509>.
  39. Durkin MJ, Keller M, Butler AM, Kwon JH, Dubberke ER, Miller AC, et al. An assessment of inappropriate antibiotic use and guideline adherence for uncomplicated urinary tract infections. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(9). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy198>.
  40. Hecker MT, Fox CJ, Son AH, Cydulka RK, Siff JE, Emerman CL, et al. Effect of a stewardship intervention on adherence to uncomplicated cystitis and pyelonephritis guidelines in an emergency department setting. *PLoS One.* 2014;9(2):e87899. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087899>.
  41. Sondik EJ, Madans JH, Sadagursky MH, Madans JH, Hunter EL, Sisk JE, et al. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 2001–02. *Vital Health Stat.* 2006;131–73.
  42. Butler CC, Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Howard A, Palmer S. Antibiotic-resistant infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: outcomes for patients with E.coli UTIs. *Br J Gen Pract.* 2006; 56(530):686–92.
  43. Pappano D, Connors G, McIntosh S, Humiston S, Roma D. Sources of knowledge transfer among primary care pediatric health care providers. *Clin Pediatr (Phila).* 2008;47(9):930–4. <https://doi.org/10.1177/0009922808320600>.
  44. Abidi S, Vallis M, Piccinini-Vallis H, Imran SA, Abidi SSR. Diabetes-related behavior change knowledge transfer to primary care practitioners and patients: implementation and evaluation of a digital health platform. *JMIR Med Inform.* 2018;6(2):e25. <https://doi.org/10.2196/medinform.9629>.
  45. Yoon CH, Ritchie SR, Duffy EJ, Thomas MG, McBride S, Read K, et al. Impact of a smartphone app on prescriber adherence to antibiotic guidelines in adult patients with community acquired pneumonia or urinary tract infections. *PLoS One.* 2019;14(1):e0211157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211157>.
  46. Antibioclerc: Antibiothérapie rationnelle en soins primaires. <https://antibioclerc.com/>. Accessed 16 Sep 2020.
  47. VIDAL - Recommandations. <https://www.vidal.fr/recommandations/>. Accessed 4 Nov 2020.
  48. Slade SC, Kent P, Patel S, Bucknall T, Buchbinder R. Barriers to primary care clinician adherence to clinical guidelines for the Management of low Back Pain: a systematic review and Metasynthesis of qualitative studies. *Clin J Pain.* 2016;32(9):800–16. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000324>.
  49. Ahmed S, Ware P, Visca R, Bareil C, Chouinard M-C, Desforges J, et al. The prevention and management of chronic disease in primary care: recommendations from a knowledge translation meeting. *BMC Res Notes.* 2015;8(1):571. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1514-0>.
  50. Lugtenberg M. Guidelines on uncomplicated urinary tract infections are difficult to follow: perceived barriers and suggested interventions. *BMC Fam Pract.* 2010;11(1):51. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-11-51>.
  51. Willems L, Denckens P, Philips H, Henriquez R, Remmen R. Can we improve adherence to guidelines for the treatment of lower urinary tract infection? A simple, multifaceted intervention in out-of-hours services. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(12):2997–3000. <https://doi.org/10.1093/jac/dks336>.
  52. Chavada R, Davey J, O'Connor L, Tong D. "Careful goodbye at the door": is there role for antimicrobial stewardship interventions for antimicrobial therapy prescribed on hospital discharge? *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):225. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3147-0>.
  53. Tang SJ, Gupta R, Lee JJ, Majid AM, Patel P, Efid L, et al. Impact of hospitalist-led interdisciplinary antimicrobial stewardship interventions at an Academic Medical Center. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2019;45(3):207–16. <https://doi.org/10.1016/j.jcjq.2018.09.002>.
  54. Toma M, Davey PG, Marwick CA, Guthrie B. A framework for ensuring a balanced accounting of the impact of antimicrobial stewardship interventions. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(12):3223–31. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx312>.
  55. Hecker MT, Son AH, Murphy NN, Sethi AK, Wilson BM, Watkins RR, et al. Impact of syndrome-specific antimicrobial stewardship interventions on use of and resistance to fluoroquinolones: an interrupted time series analysis. *Am J Infect Control.* 2019;47(8):869–75. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.01.026>.
  56. Lam TT, Dang DA, Tran HH, Do DV, Le H, Negin J, et al. What are the most effective community-based antimicrobial stewardship interventions in low- and middle-income countries? A narrative review. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(5):1117–29. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa556>.
  57. Borek AJ, Wanat M, Atkins L, Sallis A, Ashiru-Oredope D, Beech E, et al. Optimising antimicrobial stewardship interventions in English primary care: a behavioural analysis of qualitative and intervention studies. *BMJ Open.* 2020;10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039284>.
  58. Rochefolle A, Maison O, Chazaud C, Rioufol C, Rode G, Luauje J, et al. Impact des interventions pharmaceutiques sur l'antibiothérapie des infections urinaires en service de soins de suite et de réadaptation. *Prog En Urol.* 2017;27(7):439–45. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2017.04.007>.
  59. Zhang X, Rowan N, Pflugeisen BM, Alajbegovic S. Urine culture guided antibiotic interventions: a pharmacist driven antimicrobial stewardship effort in the ED. *Am J Emerg Med.* 2017;35(4):594–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.12.036>.
  60. Gendrin V, Letranchant L, Hénard S, Frentiu E, Demore B, Burty C, et al. Amélioration de la prescription des fluoroquinolones dans les infections urinaires. *Revue de pertinence à deux tours.* *Presse Med.* 2012;41(1):e10–4. <https://doi.org/10.1016/j.jpm.2011.05.013>.
  61. Romero LY, Lopez AH, Araujo DF, Lara MM, Marquez-Gomez I. 4CPS-063 appropriateness of antibiotic prescribing in urinary tract infections in the emergency department of a tertiary hospital. *Eur J Hosp Pharm.* 2018; 25(Suppl 1):A70–1.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## 2. Article 3 : Évaluation de la conformité de la prise en charge de la cystite selon les recommandations françaises

Assessment of the Compliance of Cystitis Management According to French Recommendations through the Analysis of Prescriptions Collected in Community Pharmacies

**Arthur Piraux**, Ramy Hammoud, Jérémie Riou, Souhil Lebdai and Sébastien Faure

*Antibiotics*, 2022 (<https://doi.org/10.3390/antibiotics11070976>)



Article

# Assessment of the Compliance of Cystitis Management According to French Recommendations through the Analysis of Prescriptions Collected in Community Pharmacies

Arthur Piraux <sup>1,\*</sup>, Ramy Hammoud <sup>2</sup>, Jérémie Riou <sup>3</sup>, Souhil Leb dai <sup>4</sup> and Sébastien Faure <sup>1</sup>

<sup>1</sup> University of Angers, Inserm, CNRS, MINT, SFR ICAT, F-49000 Angers, France; sebastien.faure@univ-angers.fr

<sup>2</sup> Methodology and Biostatistics Department, University of Angers, F-49000 Angers, France; rahammoud@etud.univ-angers.fr

<sup>3</sup> University of Angers, Inserm, CHU Angers, CNRS, MINT, SFR ICAT, F-49000 Angers, France; jeremie.riou@univ-angers.fr

<sup>4</sup> Department of Urology, Angers University Hospital, F-49000 Angers, France; solebdai@chu-angers.fr

\* Correspondence: arthur.piraux@univ-angers.fr

**Abstract:** Urinary tract infections, especially cystitis, are common infections; they are the second most prevalent cause of antibiotic prescriptions in community pharmacies. To reduce antimicrobial resistance, guidelines are revised regularly. This study aims to assess compliance between prescriptions collected in community pharmacies and French cystitis guidelines. A treatment is considered compliant if the nature, dosage, and duration of the antibiotics are correct. Only women aged 18–65 years with a diagnosis of cystitis were eligible. The participation of 16 pharmacies resulted in 303 prescriptions. Most infections were classified as uncomplicated cystitis (79.2%), general practitioners were the prescribers in more than 9 out of 10 cases, and fosfomycin trometamol was the antibiotic dispensed for 1 in 2 women. An average compliance of 66% was observed, but with disparities according to the type of cystitis. Two-thirds of cases of uncomplicated cystitis and recurrent cystitis followed the recommendations, whereas only 15% of cystitis cases that were at risk of complication did so. The inclusion of a urine examination in uncomplicated cystitis decreased the overall compliance rate to 5.8%. These results show the essential role played by pharmacists; they are the last line of defence before dispensing antibiotics. They must know the recommendations in order to apply them.

**Keywords:** urinary tract infection; cystitis management; guideline adherence; antibiotics stewardship; antibiotics; antimicrobial resistance



**Citation:** Piraux, A.; Hammoud, R.; Riou, J.; Leb dai, S.; Faure, S. Assessment of the Compliance of Cystitis Management According to French Recommendations through the Analysis of Prescriptions Collected in Community Pharmacies. *Antibiotics* **2022**, *11*, 976. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070976>

Academic Editor: Ana Azevedo

Received: 26 June 2022

Accepted: 18 July 2022

Published: 20 July 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:**    2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Urinary tract infections (UTIs) are the second most common cause of antibiotic prescriptions after respiratory infections [1–4]. Each year, 150 million people are treated for this condition [5]. UTIs include several conditions, such as cystitis, pyelonephritis, urethritis, and prostatitis [6,7]. Cystitis in women is characterized by an inflammation of the bladder caused by germs such as *Escherichia coli* (*E. coli*). It is a commensal pathogen, naturally found in the urinary tract, responsible for 75–95% of infections [6]. The imbalance of its environment can cause its proliferation and lead to an infection [8]. *E. coli* is the most frequently found bacteria. Symptoms such as pollakiuria (urinary frequency) with an urgent need to urinate, dysuria (burning and pain during urination), and hematuria (blood in urine) are frequently observed [8,9].

Three different types of cystitis are described in [3,7,10]. Simple or uncomplicated cystitis is the most common diagnosis, when there are no identified risk factors. Cystitis at risk of complication is diagnosed when a patient presents with at least one risk factor. The most common risk factors are urinary tract abnormality, pregnancy, being elderly

( $\geq 75$  years old), severe chronic renal failure, and severe immunodeficiency [9,10]. Recurrent cystitis occurs when a patient has at least four episodes of cystitis in the same year. This definition has evolved recently. UTIs are considered recurrent if they occur at least three times a year or twice within the last six months [11].

A urine dipstick is the only test recommended for uncomplicated cystitis, but a urine culture is needed for the two other types of cystitis [10,12]. The negative predictive value of a urine dipstick is very high ( $>95\%$ ). It allows the detection of two compounds: leukocytes (evidence of infection) and nitrites (presence of an enterobacteria with a nitrate reductase, such as *E. coli*, *Proteus mirabilis*, or *Klebsiella* spp.). In the case of recurrent cystitis, urine cultures are only requested during the initial episode.

The high frequency of this infection results in the regular consumption of antibiotics, sometimes in the same patient. In France, the choice of the antibiotic is guided by three parameters: efficacy, tolerability, and the ecological impact on the gut microbiota [10]. The most recent studies have shown that a shorter duration of antibiotics improves the above parameters, without limiting the treatment of the infection [13]. These results explain why the duration of the antibiotics to treat a simple acute cystitis is 3 days, and no longer 5 days, with pivmecillinam, or with a single dose of fosfomycin trometamol [9,14]. To reduce the antimicrobial resistance (AMR), the nature of the antibiotic must be considered, and guidelines must be reviewed regularly [15]. For example, the overuse of fluoroquinolones created a resistance to these drugs in uropathogenic *E. coli*. This resistance is particularly marked in developed countries (55–85% resistance), compared with developing countries (5–30% resistance) [16].

A precedent study analysed the impact of new recommendations on antibiotic-prescribing behaviour in France [17]. Several antibiotics are still commonly prescribed, despite their withdrawal from recommendations (lomefloxacin and norfloxacin, in particular). This reflects the length of time it takes for recommendations to reach prescribers. This observation is confirmed by other studies. Hecker et al. report low adherence to UTI guidelines in the emergency department (42%), which led to a stewardship intervention [18]. Adherence to the guidelines increased to 68% (period 1) and 82% (period 2). Grave et al. reported similar adherence to French guidelines for UTIs (66%) [19]. This rate varied significantly depending on the condition; 66% ( $n = 71$ ) of acute cystitis cases were conformed, but only 20% ( $n = 3$ ) of cystitis at risk of complication did so. In line with these results, this study aimed to assess compliance between prescriptions collected in community pharmacies and respective French cystitis guidelines.

## 2. Materials and Methods

The development of this study required the completion of a preliminary study to determine the necessary sample size, and to verify its feasibility. Its goal was to propose an overview of the situation to obtain an estimation of the compliance between the treatment and the French guidelines to treat cystitis.

### 2.1. Preliminary Study

A preliminary study was conducted in four community pharmacies to obtain approximately 50 response forms. Each pharmacist was trained prior to the data collection to ensure a proper understanding of the form (Appendix A). It was available online, on the LimeSurvey® platform, and on paper. Before completing the form, it was necessary to check the following inclusion/non-inclusion criteria. Only women aged 18–65 years with a diagnosis of cystitis (uncomplicated cystitis, cystitis at risk of complication, or recurrent cystitis) were eligible. In addition, the lack of pregnancy or another UTI (i.e., pyelonephritis) was required. Each incomplete form was considered non-responsive.

This preliminary study aimed to evaluate the accordance between the guidelines and the treatment prescribed for a UTI. The prescription was considered compliant if, and only if, the nature, the dosage, and the duration of the antibiotics were correct. Current recommendations at the time of the study were used as a reference; they were published by



the French Infectious Diseases Society (*Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française—SPILF*) in 2018 [10]. Specific guidelines were edited for each type of cystitis (Table 1).

**Table 1.** French guidelines for cystitis management \*, according to the type of cystitis, during the preliminary study and the study.

Uncomplicated Cystitis	Cystitis at Risk of Complication	Recurrent Cystitis
1. Fosfomycin trometamol 3 g, single dose 2. Pivmecillinam 400 mg, twice daily for 5 days	<b>If the result of urine culture is known:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Amoxicillin 1 g, three daily for 7 days</li> <li>2. Pivmecillinam 400 mg, twice daily for 7 days</li> <li>3. Nitrofurantoin 100 mg, three daily for 7 days</li> <li>4. Fosfomycin trometamol 3 g, three doses each administered 48 h apart (D1-D3-D5)</li> <li>5. Trimethoprim 150 mg, once daily for 5 days</li> </ol>	<b>Curative treatment (&lt;1 episode per month)</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fosfomycin trometamol 3 g, single dose</li> <li>2. Pivmecillinam 400 mg, twice daily for 5 days</li> </ol>
	<b>If the treatment cannot be delayed</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nitrofurantoin, 7 days</li> <li>2. Fosfomycin trometamol 3 g, three doses each administered 48 h apart (D1-D3-D5)</li> </ol>	<b>Prophylactic treatment (&gt;1 episode per month)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trimethoprim 150 mg, once daily</li> <li>- Trimethoprim-sulfamethoxazole 80/400 mg, once daily</li> <li>- Fosfomycin trometamol 3 g, once weekly</li> </ul>

\* Recommendations used as a reference; published by the French Infectious Diseases Society in 2018 [10].

The pilot study was conducted from 22 September to 18 October 2020. In total, 56 forms were collected but only 52 were retained (1 patient was pregnant, 1 patient was older than 65 years, and there were 2 incomplete forms). A total of 41 prescriptions were in compliance with the recommendations regarding the nature of the antibiotic. However, only 36 prescriptions were fully compliant with national recommendations, representing an observed compliance percentage of 69.2%.

## 2.2. Main Study

The main study was conducted from 14 January to 1 June 2021. All data had to be entered into the LimeSurvey® platform, but pharmacists had the possibility to use a paper questionnaire with the patient before completing the online questionnaire. The inclusion and non-inclusion criteria were the same as those used in the pilot study (women, aged between 18 and 65 years old, a diagnosis of cystitis, no pregnancy, and no other UTIs present).

The prescription of antibiotics in a woman was a sign that the patient would require the pharmacy team's attention. As with any prescription, it was the pharmacist's responsibility to confirm the match between the prescription and the condition by asking questions. The patients who received an antibiotic to treat or prevent cystitis were invited to participate in the study. Participation was free and voluntary. Verbal approval indicated consent to participate in the study. One or two minutes were required to complete the survey (Appendix A).

Community pharmacists were recruited through the Regional Union of Health Professionals (*Union Régionale des Professionnels de Santé—URPS*). This organization sent an e-mail to all community pharmacists in the *Pays de la Loire* region of France. A virtual meeting was organized to present the study in detail and to explain the process. Sixteen community pharmacists agreed to participate in the study. This study aimed to assess compliance with the French guidelines, using the same modalities as the preliminary study.

## 2.3. Sample Size and Statistical Analysis

The percentage of compliance observed for the preliminary study (69%) was consistent with the literature. Grave et al. produced a similar study and obtained a compliance of

58% [19]. As a precaution, a margin was taken, and the theoretical percentage of compliance retained was 60%. Considering a theoretical proportion of 60%, an observed proportion of 69%, a type I error rate,  $\alpha$  of 5%, and a power of 95%, the required sample size was 303 patients.

GraphPad® (Prism 8.4.3 version) was used for the statistical analysis of the data [20]. The data were presented as frequency and percentages. The chi-square test and Fisher's *t*-test were used to appreciate the association between the conformity and some factors. A *p*-value of <0.05 indicated a statistically significant difference, which became highly significant if the *p*-value was <0.001. R software (version 4.1.3) was also used to perform a logistic regression analysis [21]. A variable selection was determined to minimize the AIC, while focusing on known confounders. The absence of collinearity was also checked.

### 3. Results

A total of 375 forms were received, but 62 were not complete and 10 were rejected because the inclusion criteria were not verified (two women were pregnant and eight women were over the age of 65). In total, 303 forms were retained for analysis.

#### 3.1. Patients' Characteristics

The sample seems heterogenous, with a representativity of each age range but also of several profiles, including the risk factor and the first infection (Table 2). While 22.4% of women suffered from cystitis for the first time, nearly one in two (47.8%) had experienced at least one in the past 12 months. For 11.9% of them, it was even a recurrent cystitis. The risk of reporting a new episode within 3 months of the first one seemed to be verified; 31.7% of patients had at least one episode in the last 3 months. Most infections were classified as uncomplicated cystitis (79.2%) and some women were reported to be at risk of complication (8.9%).

**Table 2.** Patients' characteristics (n = 303).

Patients' Characteristics	Number of Patients (%)	
Age	18–24	54 (17.8)
	25–35	60 (19.8)
	36–45	36 (11.9)
	46–55	61 (20.1)
	56–65	92 (30.4)
Type of cystitis	Uncomplicated	240 (79.2)
	Recurrent	36 (11.9)
	At risk of complication	27 (8.9)
Risk factor	Abnormalities of the urinary tract	18 (5.9)
	Severe immunodeficiency	9 (3.0)
	No	276 (91.1)
First infection	Yes	68 (22.4)
	No	235 (77.6)
Last infection	<15 days	13 (4.3)
	<1 month	26 (8.6)
	<3 months	57 (18.8)
	<12 months	70 (23.1)
	>12 months	58 (19.1)
	Do not know	11 (3.6)
	NA	68 (22.4)

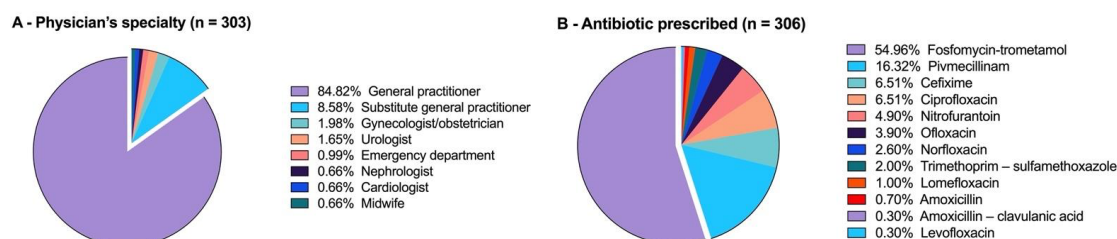
Table 2. Cont.

Patients' Characteristics		Number of Patients (%)
Episode frequency in the last 12 months	0	128 (42.2)
	1	55 (18.2)
	2	47 (15.5)
	3	37 (12.2)
	4	18 (5.9)
	>4	18 (5.9)
Quinolones in the last 6 months	Yes	15 (5.0)
	No	287 (94.7)
	Do not know	1 (0.3)
Supplementary box	Yes	36 (11.9)
	No	267 (88.1)
Urine dipstick realized	Yes	44 (14.5)
	No	259 (85.5)
Urine culture realized	Yes	108 (35.6)
	No	195 (64.4)
Hygienic and dietary rules explained	Yes	171 (56.4)
	No	132 (43.6)

Hygiene rules were explained for most of the women (56.4%). A urine culture was performed for 35.5% of patients, but a urine dipstick was performed for only 14.5% of them. Only a small proportion of patients received prescriptions containing an additional box of antibiotics (11.9%).

### 3.2. Prescriptions' Characteristics

General practitioners were the prescribers in more than nine out of ten cases (Figure 1). Fosfomycin trometamol was the antibiotic prescribed for one in two women, while pivmecillinam was in second place (with 16.3% of prescriptions). Cefixime and ciprofloxacin shared third place (at 6.5%). The other antibiotics were anecdotal with less than 5% for each of them.

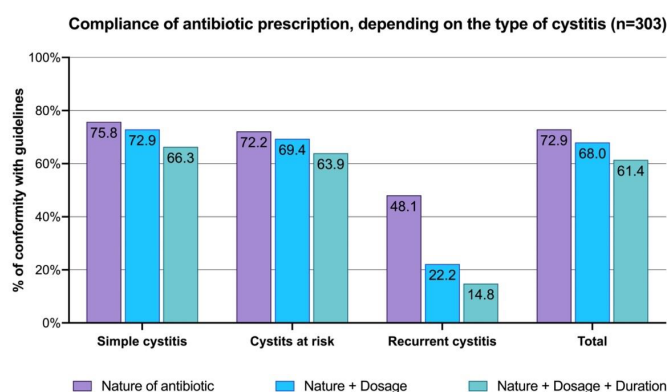


**Figure 1.** The origin of the prescriber (A) and the nature of the antibiotic prescribed (B) among the 303 selected prescriptions. In three cases, two antibiotics were prescribed at the same time for the same patient (n = 306).

### 3.3. Compliance between Cystitis Management and Guidelines

The compliance of the prescriptions was assessed according to the valid recommendations at the time of the survey (Figure 2). A global average compliance of 61.4% was observed, with some disparities according to the type of cystitis. Approximately two-thirds of the cases of uncomplicated cystitis and recurrent cystitis followed the recommendations, whereas only 14.8% of the cases of cystitis at risk of complication did so. For the latter, a decrease in compliance was observed for each additional criterion (the compliance rate

divided by two between the nature and the dosage, and then halved again with the addition of the duration).



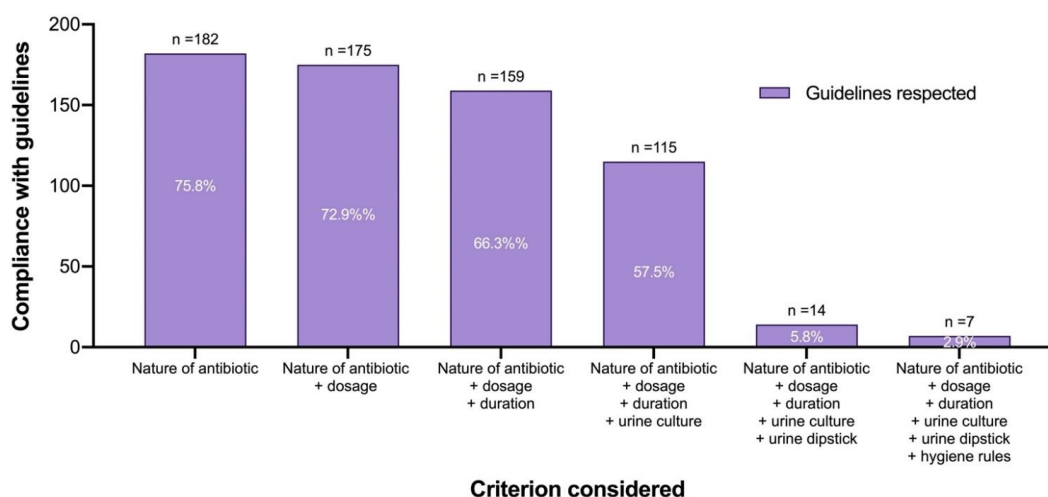
**Figure 2.** The compliance of antibiotic prescription, depending on the type of cystitis: uncomplicated cystitis, cystitis at risk of complication, and recurrent cystitis (n = 303). Compliance was examined based on the nature of the antibiotic, the nature and dosage of the antibiotic, or the nature, the dosage, and the duration of the antibiotic with the guidelines.

To assess the association between some variables and the compliance of antibiotic therapy (nature, dosage, and duration), a logistic regression was performed (Figure 3). Ages between 56 and 65 years and having a prescription left with the office secretary increased the risk of non-compliance (with an OR of 2.6 and 4.52, respectively). Conversely, the absence of a urine culture slightly but significantly reduced non-compliance (with an OR between 0.58 and 0.99). Finally, the absence of a risk factor in the patient remains the criterion that most reduced non-compliance with antibiotic therapy (with an OR of 0.08).

Variable	N	Odds ratio	p	
AGE	18-24	54	Reference	
	25-35	60	0.82 (0.33, 2.01)	0.66
	36-45	36	0.62 (0.21, 1.73)	0.37
	46-55	61	1.71 (0.75, 4.00)	0.21
	56-65	92	2.60 (1.22, 5.73)	0.01
RISK FACTOR	Yes	27	Reference	
	No	276	0.08 (0.02, 0.21)	<0.001
URINE CULTURE	Yes	108	Reference	
	No	195	0.58 (0.34, 0.99)	0.05
CONSULTATION TYPE	Office	116	Reference	
	Secretary	14	4.52 (1.38, 16.51)	0.02
	Teleconsulting	5	0.67 (0.03, 5.22)	0.74
	Unknow	168	0.80 (0.46, 1.37)	0.41

**Figure 3.** The impacts of the different factors which influenced the risk of non-compliance with antibiotic therapy for cystitis. Logistic regression was conducted with an  $\alpha$  risk of 5%. A  $p$ -value of <0.05 was considered significant, a  $p$ -value of <0.01 was considered very significant, and a  $p$ -value of <0.001 was considered highly significant.

A focus was placed on uncomplicated cystitis ( $n = 240$ ). For this specific indication, the compliance between guidelines and antibiotic therapy was 66.3% (nature, dosage, and duration) (Figure 4). A dipstick test was performed in only 35 cases (14.6%), and a urine culture was performed twice as often (33.3%). Compliance with the antibiotic therapy and the urine examination led to a compliance rate of 5.8% ( $n = 14$ ), ten times lower than compliance with the antibiotic prescription alone. Explanation of hygienic rules by the physician reduced this compliance to 2.9% ( $n = 7$ ) (Figure 3).



**Figure 4.** The compliance of uncomplicated cystitis management with recommendations using cumulative criteria ( $n = 240$ ). Each column represented a new compliance criterion. The starting point was the compliance of the nature of the antibiotic, then its dosage, and its duration. Then, the compliance of the urine examination, urine culture, and urine dipstick were added. Finally, the explanation of hygiene rules was included.

#### 4. Discussion

This study aimed to assess the compliance between prescriptions collected in community pharmacies and the French cystitis guidelines. An average compliance of 66% was observed. Two-thirds of cases of uncomplicated cystitis and cystitis at risk of complication were compliant for the antibiotic therapy, while only 15% of cases of recurrent cystitis were. These results appeared to be in line with the international literature. For example, even though Grave et al. conducted their study in a hospital, they reported similar compliance rates (58% and 61.4%, respectively) [19]. In this study, a similar finding was observed for the management of cystitis at risk of complication, with a compliance rate of 20% (14.8% in the study). The management of this type of infection seems to be less known to physicians. Several factors should be considered in determining whether antibiotic therapy is appropriate for the guidelines. The presence of risk factors, and therefore the type of cystitis, are factors that influence compliance with the recommendations, considering the type of urinary examination performed for uncomplicated cystitis decreased compliance with guidelines by a factor of 10.

The nature of the antibiotic appeared to be a major factor of compliance (Figure 2). For uncomplicated cystitis and recurrent cystitis, a quarter of the prescriptions were not in compliance with the nature of the microbial agent alone. Considering that almost 80% of cystitis cases were uncomplicated, it was expected that fosfomycin trometamol would be the first antibiotic prescribed (54.9%). However, it was even more surprising that quinolones were prescribed in 14.3% of cases, even though they are no longer indicated for this type of infection. In France, a focus on the good use of fluoroquinolones was published by the

*SPILF* in 2015 [22]. This study highlights that they are very effective but must be prescribed sparingly to limit resistance and preserve the intestinal microbiota. Therefore, they should not be prescribed when another antibiotic can be used. Previous treatments must be considered (contraindication to prescribe a fluoroquinolone, if prescribed within the last 6 months), and the recommended dosage must be respected [23]. Similar studies have been conducted in other countries and found comparable difficulties in compliance with treatment guidelines [24–28]. In France, a clear decrease in lomefloxacin and norfloxacin prescriptions has been observed since they are no longer reimbursed [17]. Even if the recommendations might vary from one country to another, the fight against AMR is a major issue. The over-prescription of quinolones might lead to resistance and limited efficacy and should be restricted. In some countries, these antibiotics are prescribed in the majority of cases (51% of prescriptions in Houston, TX, USA) [25].

The nature of the antibiotic was not the only criteria considered. The addition of dosage to compliance had little impact on uncomplicated cystitis and recurrent cystitis, with a decrease in compliance of three points. A new decrease in compliance of six points was observed with the addition of the duration criteria (nature, dosage, and duration). The management of cystitis at risk of complication was a real problem, as each parameter reduced compliance with recommendations by half. Regarding the duration of antibiotic therapy, a Cochrane review by Lutters et al. reported the added value of short treatments [29]. They found that there was no significant difference in efficacy between short and long treatments, but that the latter caused more adverse effects. For this reason, many international recommendations tended to reduce the duration of antibiotic treatments used to limit AMR [30–33]. These recommendations should also be communicated to prescribers in the best possible way.

The next step is to bring the new recommendations to prescribers so that they may better manage these infections. A systematic meta-review from Francke et al. provided some answers [34]. The characteristics of healthcare providers, patients, and the environment must be considered. In addition, simple but varied strategies appeared to be more effective. In our case, the frequent updating of the recommendations seemed to be an obstacle to their application. It would be relevant to conduct the same study, with the new recommendations currently in effect, and to observe whether the reduction in the duration of the prescription of pivmecillinam has been retained.

According to Llor et al., the adherence of physicians to guidelines for the management of lower UTIs in women is poor [35]. It is reported that first-choice drug schedules were prescribed in only 17.5% of cases. A recent qualitative study was conducted to analyse primary-care provider decisions in the management of UTIs [36]. In this study, physicians were not familiar with fosfomycin trometamol, which explained its low prescription rate. The same problem was observed in France with pivmecillinam. Since 2015, in uncomplicated cystitis, pivmecillinam was really prescribed only 2–3 years later [17]. The authors noted that beliefs may lead healthcare providers to prescribe one antibiotic over another. For example, they believed that infection control was faster with fluoroquinolones than with trimethoprim-sulfamethoxazole or nitrofurantoin. They also added that the recommendations should be integrated into the medical software to ensure compliance.

Our study had several limitations. Even though we highlighted existing practice flaws, unfortunately our methodology did not allow us to help improve them. In addition, our study suffered from a collection and a recall bias because of the lack of contact between the pharmacist and the physician, as well as the inability to access the patient's medical records. Indeed, the pharmacists had to collect all the information from the patients themselves. It can explain the collection of contradictory data in some rare cases (e.g., one episode was indicated in the current year, while the last episode was more than a year ago). Some questions must be approached with caution, especially those involving the patient's history (such as previous infections, or previous treatment with a quinolone). Nevertheless, the use of the patient's history via the business software or the pharmaceutical files (available with the patient's health card in France), allowed us to limit this lack of information.

Only pharmacists who volunteered to participate in the study were included, without randomization. Their motivation and the extension of the collection period provided the expected sample. Moreover, as it is impossible to be sure of the completeness of the reporting of UTI cases in each pharmacy during the study period, a patient-selection bias can be assumed. This bias seems limited by the proportion of each type of UTI collected; that is consistent with the epidemiology of this infection [3].

The pharmacist is the last line of defence before a patient takes a drug. Thus, the pharmacist must be aware of the recommendations in force and ensure that they are respected. If necessary, the pharmacist can contact the prescriber to adapt the prescription. As with physicians, it may be appropriate to assess pharmacists' knowledge in this area. A study that assessed pharmacists' knowledge of current recommendations would estimate the rate of prescribing that could be improved. This study provided an overview of compliance with antibiotic prescriptions for cystitis in women. Uncomplicated cystitis and recurrent cystitis benefitted from average management (concordance of approximately 66% between recommendations and prescriptions) but cystitis at risk of complication should be improved with a concordance rate of 15%. The management of UTIs also involved an examination. The example of simple cystitis showed us that urine cultures were performed instead of urine dipstick tests. Taking this criterion into account, in addition to antibiotic therapy, reduced the compliance rate for the management of uncomplicated cystitis to less than 10%.

Following this study, an intervention for prescribers should be considered to provide them with the tools to implement the new recommendations. The frequent updating of recommendations complicates their application. The availability of computer tools on the prescription software, mobile phone applications, or simple online tools might be one solution [37–39]. These tools can improve the knowledge translation from the guidelines to the physicians [40]. Interprofessional education, continuing professional development, or multifaceted, education-focused interventions are other proposals to improve adherence to recommendations [41,42]. A post-intervention analysis would then be appropriate to measure the effects of this intervention. Furthermore, because uncomplicated cystitis is such a common and simple UTI, its management by a pharmacist would be relevant. A dispensation under protocol by the pharmacist would allow them to answer this need of care, but also to respect the recommendations with the protocol used [43–46].

**Author Contributions:** Conceptualization, R.H.; methodology, R.H.; validation, A.P. and S.F.; formal analysis, J.R. and A.P.; investigation, R.H.; writing—original draft preparation, A.P.; writing—review and editing, R.H., S.L., J.R. and S.F.; supervision, S.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** This research was conducted in accordance with French regulations. This study was approved by the Institutional Review Board of the *Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)* under IRB #22062022.

**Informed Consent Statement:** Participants agreed to give oral informed consent before they completed the survey.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Acknowledgments:** We thank all the pharmacists who participated in this study and the *Union régionale des professionnels de santé Pharmaciens des Pays de la Loire* for its support. Editorial assistance was provided by Speak the Speech Consulting.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Appendix A Data Collection Form

### I- Administrative information

Age of patient: .....

Prescriber:

- General practitioner
- General practitioner substitute
- Gynecologist
- Emergency department
- Hospital, department of .....
- Other: .....

Prescription:

- First delivery
- Renewal

### II- Patient history

Risk factor:

- Pregnancy
- Immunodepression
- Abnormalities of the urinary tract
- None
- Do not know

**If it is not the first cystitis, when was the last infection?**

- < 15 days
- < 1 month
- < 3 months
- < 12 months
- > 12 months
- Do not know

First cystitis:

- Yes
- No
- Do not know

**If it is not the first cystitis, how many episodes in the last 12 months?**

- 1
- 2
- 3
- 4
- > 4
- Do not know

**What treatment(s) was(ere) used to treat the previous infection?**

.....



<b>III- Prescription analysis</b>	
<b>Quinolone in the last 6 months?</b>	<b>Posology:</b>
Yes	1/day
No	2/day
Do not know	3/day
	1/week
	Other: .....
<b>Treatment(s) prescribed:</b>	<b>Duration of treatment:</b>
Fosfomycine-trometamol 3g (Monuril®)	1 day
Pivmecillinam 400mg (Selexid®)	3 days
Nitrofurantoin 100mg (Furadantine®)	5 days
Amoxicillin 1g (Clamoxyl®)	7 days
Ciprofloxacin 500mg (Ciflox®)	8 days
Cefixime 200mg (Ciflox®)	6 months
Trimethoprim/sulfamethoxazole 400/80 (Bactrim®)	Other: .....
Ofloxacin 200mg (Oflozet®)	
Norfloxacin 400mg (Noroxine®)	
Lomefloxacin 400mg (Logiflox®)	
Other: .....	
<b>Prescription of an additional box in case of recurrence</b>	<b>Prescription of a preventive treatment</b>
Yes	Yes: .....
No	No
Do not know	Do not know
<b>A urine culture has been realized before</b>	
Yes	
No	
Do not know	

<b>IV- Dietetic rules</b>	
<b>Did the physician explain to the patient the hygienic rules?</b>	<b>If NO, what was the type of consultation?</b>
Yes	In office
No	teleconsultation
Do not know	Prescription given to the secretary

## References

- Porter, H.; Choutet, P.; Peyramond, D.; Saimot, A.G.; Soussy, C.J.; Stahl, J.P. Société de pathologie infectieuse de langue française Deuxième conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. *Méd. Mal. Infect.* **1990**, *20*, 620–623. [\[CrossRef\]](#)
- Stamm, W.E.; Norrby, S.R. Urinary Tract Infections: Disease Panorama and Challenges. *J. Infect. Dis.* **2001**, *183*, S1–S4. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Geerlings, S.E. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol. Spectr.* **2016**, *4*, 27–40. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Foxman, B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am. J. Med.* **2002**, *113*, 5–13. [\[CrossRef\]](#)
- McLellan, L.K.; Hunstad, D.A. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol. Med.* **2016**, *22*, 946–957. [\[CrossRef\]](#)
- Gupta, K.; Hooton, T.M.; Naber, K.G.; Wullt, B.; Colgan, R.; Miller, L.G.; Moran, G.J.; Nicolle, L.E.; Raz, R.; Schaeffer, A.J.; et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Infect. Dis.* **2011**, *52*, e103–e120. [\[CrossRef\]](#)
- Johansen, T.E.B.; Botto, H.; Cek, M.; Grabe, M.; Tenke, P.; Wagenlehner, F.M.; Naber, K.G. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2011**, *38*, 64–70. [\[CrossRef\]](#)

8. Flores-Mireles, A.L.; Walker, J.N.; Caparon, M.; Hultgren, S.J. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.* **2015**, *13*, 269–284. [CrossRef]
9. Haute autorité de Santé. *Cystite Aiguë Simple, à Risque de Complication ou Récidivante, de la Femme*; Haute autorité de Santé: Saint-Denis, France, 2021.
10. Caron, F.; Galperine, T.; Flateau, C.; Azria, R.; Bonacorsi, S.; Bruyère, F.; Cariou, G.; Clouqueur, E.; Cohen, R.; Doco-Lecompte, T.; et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Méd. Mal. Infect.* **2018**, *48*, 327–358. [CrossRef]
11. EAU. *EAU Guidelines. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, The Netherlands 2022, 22/03*; EAU: Arnhem, The Netherlands, 2022; ISBN 978-94-92671-16-5.
12. Meister, L.; Morley, E.J.; Scheer, D.; Sinert, R. History and Physical Examination Plus Laboratory Testing for the Diagnosis of Adult Female Urinary Tract Infection. *Acad. Emerg. Med.* **2013**, *20*, 631–645. [CrossRef]
13. Wintenberger, C.; Guery, B.; Bonnet, E.; Castan, B.; Cohen, R.; Diamantis, S.; Lesprit, P.; Maulin, L.; Péan, Y.; Peju, E.; et al. Proposal for shorter antibiotic therapies. *Méd. Mal. Infect.* **2017**, *47*, 92–141. [CrossRef] [PubMed]
14. Gauzit, R.; Castan, B.; Bonnet, E.; Bru, J.; Cohen, R.; Diamantis, S.; Faye, A.; Hitoto, H.; Issa, N.; Lebeaux, D.; et al. Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. *Infect. Dis. Now* **2021**, *51*, 114–139. [CrossRef] [PubMed]
15. Bell, B.G.; Schellevis, F.; Stobberingh, E.; Goossens, H.; Pringle, M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect. Dis.* **2014**, *14*, 13. [CrossRef] [PubMed]
16. Kot, B. Antibiotic Resistance Among Uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol. J. Microbiol.* **2019**, *68*, 403–415. [CrossRef]
17. Piraux, A.; Faure, S.; Naber, K.G.; Alidjanov, J.F.; Ramond-Roquin, A. Changes in the management of urinary tract infections in women: Impact of the new recommendations on antibiotic prescribing behavior in France, between 2014 and 2019. *BMC Health Serv. Res.* **2021**, *21*, 612. [CrossRef]
18. Hecker, M.T.; Fox, C.J.; Son, A.H.; Cydulka, R.K.; Siff, J.E.; Emerman, C.L.; Sethi, A.K.; Muganda, C.P.; Donskey, C.J. Effect of a Stewardship Intervention on Adherence to Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis Guidelines in an Emergency Department Setting. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e87899. [CrossRef]
19. Grave, E. *Prise en Charge des Infections Urinaires au Service d'accueil des Urgences du Centre Hospitalier de Dunkerque Selon les Recommandations de la SPILF*; Université du droit et de la santé Lille 2: Lille, France, 2017.
20. *GraphPad Software*; GraphPad Software: San Diego, CA, USA, 2020.
21. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Core Team: Vienna, Austria, 2022.
22. Chidiac, C.; Cavallo, J.D.; Cohen, R.; Dupon, M.; Galperine, T.; Garraffo, R.; Garo, B.; Gauzit, R.; Gavazzi, G.; Kouzan, S.; et al. Focus on the Good Use of Systemic Fluoroquinolones Administered in Adults (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin). 2015; p. 64. Available online: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-MAP-fluoroquinolones-SPILF.pdf> (accessed on 30 December 2020).
23. van der Starre, W.E.; van Nieuwkoop, C.; Paltansing, S.; van't Wout, J.W.; Groeneveld, G.H.; Becker, M.J.; Koster, T.; Wattel-Louis, G.H.; Delfos, N.M.; Ablij, H.C.; et al. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J. Antimicrob. Chemother.* **2010**, *66*, 650–656. [CrossRef]
24. Kabbara, W.K.; Meski, M.M.; Ramadan, W.H.; Maaliki, D.S.; Salameh, P. Adherence to International Guidelines for the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Lebanon. *Can. J. Infect. Dis. Med Microbiol.* **2018**, *2018*, 7404095. [CrossRef]
25. Grigoryan, L.; Zoorob, R.; Wang, H.; Trautner, B.W. Low Concordance with Guidelines for Treatment of Acute Cystitis in Primary Care. *Open Forum Infect. Dis.* **2015**, *2*, ofv159. [CrossRef]
26. Kim, M.; Lloyd, A.; Condren, M.; Miller, M.J. Beyond antibiotic selection: Concordance with the IDSA guidelines for uncomplicated urinary tract infections. *Infection* **2015**, *43*, 89–94. [CrossRef]
27. Zatorski, C.; Zocchi, M.; Cosgrove, S.E.; Rand, C.; Brooks, G.; May, L. A single center observational study on emergency department clinician non-adherence to clinical practice guidelines for treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infect. Dis.* **2016**, *16*, 638. [CrossRef] [PubMed]
28. Durkin, M.J.; Keller, M.; Butler, A.M.; Kwon, J.H.; Dubberke, E.R.; Miller, A.C.; Polgreen, P.M.; Olsen, M.A. An Assessment of Inappropriate Antibiotic Use and Guideline Adherence for Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Open Forum Infect. Dis.* **2018**, *5*, ofy198. [CrossRef] [PubMed]
29. Lutters, M.; Vogt-Ferrier, N.B. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2008**, CD001535. [CrossRef] [PubMed]
30. IACG. *No Time to Wait: Securing the Future from Drug-Resistant Infections. Report to the Secretary-General of the United Nations*; IACG: Geneva, Switzerland, 2019.
31. Butler, C.C.; Hillier, S.; Roberts, Z.; Dunstan, F.; Howard, A.; Palmer, S. Antibiotic-resistant infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: Outcomes for patients with *E. coli* UTIs. *Br. J. Gen. Pract.* **2006**, *56*, 686–692.
32. Spoorenberg, V.; Hulscher, M.E.J.L.; Akkermans, R.P.; Prins, J.M.; Geerlings, S.E. Appropriate Antibiotic Use for Patients with Urinary Tract Infections Reduces Length of Hospital Stay. *Clin. Infect. Dis.* **2014**, *58*, 164–169. [CrossRef]
33. World Health Organisation (WHO). *Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance*; WHO: Geneva, Switzerland, 2014; ISBN 9789241564748.

34. Francke, A.L.; Smit, M.C.; de Veer, A.J.; Mistiaen, P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: A systematic meta-review. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* **2008**, *8*, 38. [CrossRef]
35. Llor, C.; Rabanaque, G.; López, A.; Cots, J.M. The adherence of GPs to guidelines for the diagnosis and treatment of lower urinary tract infections in women is poor. *Fam. Pract.* **2011**, *28*, 294–299. [CrossRef]
36. Grigoryan, L.; Nash, S.; Zoorob, R.; Germanos, G.J.; Horsfield, M.S.; Khan, F.M.; Martin, L.; Trautner, B.W. Qualitative Analysis of Primary Care Provider Prescribing Decisions for Urinary Tract Infections. *Antibiotics* **2019**, *8*, 84. [CrossRef]
37. Antibioclic. Antibiothérapie Rationnelle En Soins Primaires. Available online: <https://antibioclic.com/> (accessed on 16 September 2020).
38. Yoon, C.H.; Ritchie, S.R.; Duffy, E.J.; Thomas, M.G.; McBride, S.; Read, K.; Chen, R.; Humphrey, G. Impact of a smartphone app on prescriber adherence to antibiotic guidelines in adult patients with community acquired pneumonia or urinary tract infections. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0211157. [CrossRef]
39. VIDAL—Recommandations. Available online: <https://www.vidal.fr/recommandations/> (accessed on 4 November 2020).
40. Abidi, S.; Vallis, M.; Piccinini-Vallis, H.; Imran, S.A.; Abidi, S.S.R. Diabetes-Related Behavior Change Knowledge Transfer to Primary Care Practitioners and Patients: Implementation and Evaluation of a Digital Health Platform. *JMIR Med Inform.* **2018**, *6*, e25. [CrossRef]
41. Willems, L.; Denckens, P.; Philips, H.; Henriquez, R.; Remmen, R. Can we improve adherence to guidelines for the treatment of lower urinary tract infection? A simple, multifaceted intervention in out-of-hours services. *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 2997–3000. [CrossRef] [PubMed]
42. Lam, T.T.; Dang, D.A.; Tran, H.H.; Do, D.V.; Le, H.; Negin, J.; Jan, S.; Marks, G.B.; Nguyen, T.A.; Fox, G.J.; et al. What are the most effective community-based antimicrobial stewardship interventions in low- and middle-income countries? A narrative review. *J. Antimicrob. Chemother.* **2021**, *76*, 1117–1129. [CrossRef] [PubMed]
43. Erni, P.; von Overbeck, J.; Reich, O.; Ruggli, M. netCare, a new collaborative primary health care service based in Swiss community pharmacies. *Res. Soc. Adm. Pharm.* **2016**, *12*, 622–626. [CrossRef] [PubMed]
44. Stewart, F.; Caldwell, G.; Cassells, K.; Burton, J.; Watson, A. Building capacity in primary care: The implementation of a novel ‘Pharmacy First’ scheme for the management of UTI, impetigo and COPD exacerbation. *Prim. Health Care Res. Dev.* **2018**, *19*, 531–541. [CrossRef]
45. Booth, J.L.; Mullen, A.B.; Thomson, D.A.M.; Johnstone, C.; Galbraith, S.J.; Bryson, S.M.; McGovern, E.M. Antibiotic treatment of urinary tract infection by community pharmacists: A cross-sectional study. *Br. J. Gen. Pract.* **2013**, *63*, e244–e249. [CrossRef]
46. Ministry of Solidarites and Health. *Arrêté Du 6 Mars 2020 Relatif à L'autorisation Du Protocole de Coopération « Prise En Charge de La Pollakiurie et de La Brûlure Mictionnelle Chez La Femme de 16 à 65 Ans Par L'infirmier Diplômé d'Etat et Le Pharmacien d'officine Dans Le Cadre d'une Structure Pluri-Professionnelle »*; Ministry of Solidarites and Health: Paris, France, 2020.

# Dispensation sous protocole dans la prise en charge de la cystite simple de la femme : l'étude PharmaCyst'

Face à l'inconfort ressentie par les patientes, une prise en charge rapide et adaptée est nécessaire. Pour limiter les disparités territoriales en termes d'accès aux soins, sont apparus les protocoles de dispensation. Cependant, ces derniers sont difficilement applicables sur des territoires où la densité médicale ne permet pas la pratique d'un exercice coordonné. L'étude clinique PharmaCyst' tentera de répondre à ces difficultés en proposant l'application du protocole de dispensation tel que défini par la loi, mais en dehors du cadre restrictif qu'est l'appartenance à un exercice coordonné<sup>102</sup>. C'est sur ce point que tentera de répondre la suite de ce manuscrit.

L'utilisation de protocoles, tels que ceux existants au Canada, est un des moyens possibles pour permettre une prise en soins rapide et adaptée des patientes, tout en limitant l'utilisation des ressources médicales<sup>103</sup>. Ces protocoles semblent être un gage de sécurité pour les patientes. Des auteurs canadiens ont relevé un taux de conformité aux lignes directrices de plus de 95% pour les pharmaciens participant à une étude clinique débouchant sur la dispensation d'antibiotique pour des femmes atteintes d'une infection urinaire<sup>104</sup>. Ce même taux n'était que de 35% pour les patientes appartenant au bras contrôle et donc suivies par un médecin ( $p < 0,001$ ). L'application de tels protocoles pourrait alors être un levier pour améliorer le respect des recommandations en termes d'antibiothérapie, chez l'ensemble des professionnels de santé habilités à prescrire un tel antibiotique. En plus du bénéfice direct pour les patientes, cela pourrait permettre de limiter les coûts, mais également de libérer du temps médical<sup>67-69</sup>. En France, un protocole national et validé par la HAS a été publié le 6 mars 2020. Il permet la prise en charge de la pollakiurie et de la brûlure mictionnelle chez la femme de 16 à 65 ans par l'infirmier diplômé d'État et le pharmacien d'officine dans le cadre d'un exercice coordonné<sup>102</sup>. A noter qu'il ne suit pas les nouvelles recommandation en termes d'antibiothérapie, et pour cause, la durée de traitement par pivmécillinam pour une cystite simple de la femme est dorénavant de 3 jours, et non plus 5 jours<sup>72,105</sup>. Le protocole de l'étude PharmaCyst' a donc été modifié en conséquence pour respecter ces dernières.

L'exercice coordonné peut se définir par l'appartenance de professionnels de santé à une même structure d'exercice, telle qu'une maison de santé pluridisciplinaire ou d'un centre de santé<sup>11</sup>. Ces structures bénéficient d'un appui organisationnel territorial *via* les ARS, et d'un financement dédié permettant la mise en place d'actions concrètes au bénéfice de la population desservie sur un territoire donné. Comme leur nom l'indique, les MSP sont des structures pluriprofessionnelles, où des soignants participent à un même projet de santé<sup>106</sup>. Ce dernier point, l'appartenance à une structure interprofessionnelle, est un point limitant. En effet, lorsqu'un pharmacien exerce en dehors d'un exercice coordonné, il ne peut proposer une telle prise en charge. Il faut ajouter à cela la nécessité de partager un système d'information partagé avec le médecin déléguant (ce qui est dans les faits rarement le cas), que la patiente soit préalablement connue de ce dernier, et qu'il soit lui-même joignable en cas de besoin. Tous ces critères réduisent de manière conséquente les situations d'éligibilité des patientes à ce dispositif, excluant en particulier celles où l'accès au médecin prescripteur est le plus difficile (patiente éloignée de son domicile et/ou de son médecin traitant) ou se présentant en officine le soir ou le samedi après-midi, par exemple. C'est ainsi que la pertinence de conduire une étude clinique pour évaluer un tel protocole « en vie réelle » et donc en dehors des contraintes d'application est apparue.

Cette étude clinique, évaluant une stratégie de prise en charge et non une simple évaluation de l'efficacité d'une antibiothérapie proposée pour soulager les symptômes d'une infection urinaire, est qualifiée de recherche impliquant la personne humaine de catégorie 2 (RIPH-2) hors produit de santé au sens de la Loi Jardé. De fait, elle nécessite l'avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP). Promue par le CHU d'Angers, elle sera réalisée dans le respect de la méthodologie de référence en la matière, à savoir la méthodologie MR-0001. Étant donné que cette étude bénéficiera d'un suivi centralisé, une demande complémentaire auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) est nécessaire et sera effectuée une fois l'accord obtenu de la part du (CPP). Le financement de l'étude a été obtenu à travers l'appel à projets de recherche en soins primaires interrégional (ReSP-IR) en 2021, et le recrutement des centres investigateurs est désormais terminé<sup>107</sup>. L'inclusion des patientes par les pharmaciens d'officine pourra débuter une fois les autorisations CPP et CNIL obtenues, début 2023. Les étapes clés de cette recherche, depuis la germination de son idée à sa mise en œuvre, sont résumées dans la Figure 1.

L'amélioration de la symptomatologie de la patiente a été choisi comme critère de jugement principal pour évaluer ce protocole de recherche (critère d'efficacité). Afin d'évaluer ce critère, il était nécessaire de bénéficier d'un outil de mesure validé sur le plan international ; l'*Acute Cystitis Symptom Score* (ACSS) a alors été retenu<sup>108,109</sup>. Ce questionnaire comporte plusieurs parties, dont la première qui se concentre sur les symptômes typiques d'une infection urinaire. De ces 6 items en ressort un score, allant de 0 à 18 points. Le score ACSS s'avère être un instrument utile et fiable pour diagnostiquer la cystite simple de la femme. Il possède en effet une sensibilité de 94% et une spécificité de 90%, dès lors que le score est au moins de 6 points<sup>110</sup>. De plus, il présente une très bonne sensibilité au changement, avec une forte corrélation entre le score et la symptomatologie au cours du temps<sup>111</sup>. Ses propriétés psychométriques semblent donc en complète adéquation avec l'objet de son utilisation en tant qu'outil d'évaluation du critère de jugement principal.

Initialement créé en langue russe, il été traduit en anglais puis dans d'autres langues. Une adaptation française était un préalable à son utilisation<sup>112</sup>. L'[article 4](#) présente le processus de traduction et de validation linguistique en langue française, permis par un rapprochement avec l'équipe à l'origine de ce score. La validation psychométrique française est en cours de déploiement par une équipe du CHU de Tours. Ce rapprochement a par ailleurs débouché sur un accord pour l'utilisation du score ACSS dans le cadre de l'étude clinique PharmaCyst'.

Le protocole de l'étude PharmaCyst' a été construit en collaboration avec l'équipe de la Direction de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI) du CHU d'Angers, de médecins généralistes, d'un médecin spécialiste en urologie, et de pharmaciens. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité d'un protocole de dispensation d'un antibiotique, en termes d'évolution des symptômes à trois jours, chez les femmes âgées de 18 à 65 ans présentant des signes fonctionnels urinaires, et ce, dans le cadre d'une prise en charge par le pharmacien d'officine, par rapport à la prise en charge habituelle, dite standard. Pour cela, l'évolution de la symptomatologie des patientes sera évaluée par l'intermédiaire du score ACSS, entre J0 et J3. Le protocole de l'étude a été déposé sur le site *Clinical Trial* sous le numéro 49RC22\_0240<sup>113</sup>. Le protocole sera potentiellement revu et soumis dès obtention des autorisations du CPP et de CNIL ([Article 5](#)). Le lancement de l'étude et l'inclusion des premières patientes sont prévus au premier trimestre 2023.

Dans l'attente des premiers résultats, et à la lumière d'études similaires menées notamment au Canada, quelques conjectures sont envisageables. L'étude de Beahm et Coll., possédant une méthodologie et des objectifs similaires à l'étude PharmaCyst', rapporte un délai de prise en charge par le pharmacien plus rapide que par le médecin, respectivement de 1,7 jours et 2,8 jours<sup>45</sup>. Ce premier résultat abonde dans le sens d'une accessibilité et d'une disponibilité accrue de la part des officinaux. Parmi les 750 patientes incluses dans cette étude, 88,6% d'entre elles témoignent d'une totale résolution des symptômes à deux semaines, ne démontrant aucune différence significative avec le bras contrôle, prise en charge par un médecin. À l'efficacité du traitement s'ajoute son adhérence, légèrement plus forte lors d'une prise en charge par un pharmacien (96,5% *versus* 90,0%). Enfin, la sécurité des patientes semble avoir été démontrée car aucune différence dans la survenue d'effets indésirables n'a été détectée (4,1% dans le bras expérimental et 5,3% dans le bras contrôle). Cette même équipe de recherche s'est également intéressée à l'impact de cette nouvelle possibilité pour la société, d'un point de vue économique. Il s'avère que la prise en charge pharmaceutique est la plus économique (environ 72\$), elle double lorsqu'elle implique un médecin généraliste (142\$) et est cinq fois plus importante lorsque la patiente a été reçue par un médecin urgentiste (368\$)<sup>114</sup>. Il apparaît donc que solliciter les pharmaciens d'officine pour la prise en charge de pathologies bénignes induit des économies pour la société, tout en préservant la sécurité des soins.

Ces mêmes résultats ont été confortés par une seconde équipe portée par Jill L Booth, dont les conclusions ont permis de parfaire le critère de jugement principal concernant la durée de résolution des symptômes. Premièrement, l'absence de différence significative dans le délai de résolution des symptômes entre les femmes bénéficiant d'une consultation médicale, et celle relevant d'une prise en charge pharmaceutique a été confirmée<sup>53</sup>. Deuxièmement, des informations de choix ont immergé ; environ un tiers des patientes se présentant à l'officine pour le soulagement de leurs signes fonctionnels urinaires le font durant le week-end, lorsque les cabinets médicaux sont majoritairement fermés. Enfin, près d'une femme sur deux (49%) voit ses symptômes résolus 48h après sa prise en charge<sup>53</sup>. Cette donnée a contraint à un suivi à très court terme des patientes pour réaliser le questionnaire ACSS (J3). En effet, une durée plus longue (par exemple de 5 jours) aurait permis aux patientes de consulter un médecin plus facilement, de recevoir leur traitement et de réduire le bénéfice potentiel de l'intervention du pharmacien. L'objectif n'est aucunement d'évaluer l'efficacité d'une thérapeutique particulière, mais bel et bien d'une prise en charge globale comprenant le recours à un antibiotique.

Enfin, il est pertinent de s'intéresser aux principaux concernés, à savoir les patients. Plusieurs études sont d'ores et déjà disponibles et rapportent une satisfaction importante des usagers. En premier lieu, en ressort une confiance importante accordée aux pharmaciens par les patients dans le cadre des affections mineures<sup>45,115</sup>. Confiance et facilité d'accès étaient d'ailleurs les raisons ayant conduits les patients à consulter un pharmacien plutôt qu'un médecin. Un quart d'entre eux (27,2%) avouent par ailleurs qu'ils se seraient rendus chez un médecin voire un service d'urgence le cas échéant<sup>51</sup>. Les médecins ont également été interrogés dans le cadre de la stratégie « *Pharmacy First* » conduite au Royaume-Uni, où l'accès aux soins, notamment de premier recours, est particulièrement difficile. Pour les deux tiers d'entre eux, le service de prise en charge des pathologies bénignes offert par les pharmaciens est jugé comme utile, et permettait de réduire la pression exercée par les patients pour la prise d'un rendez-vous rapide<sup>32</sup>. Dans le cadre de l'étude PharmaCyst', seront analysés la satisfaction des usagers (les patientes) et des investigateurs (les pharmaciens).

# PharmaCyst'

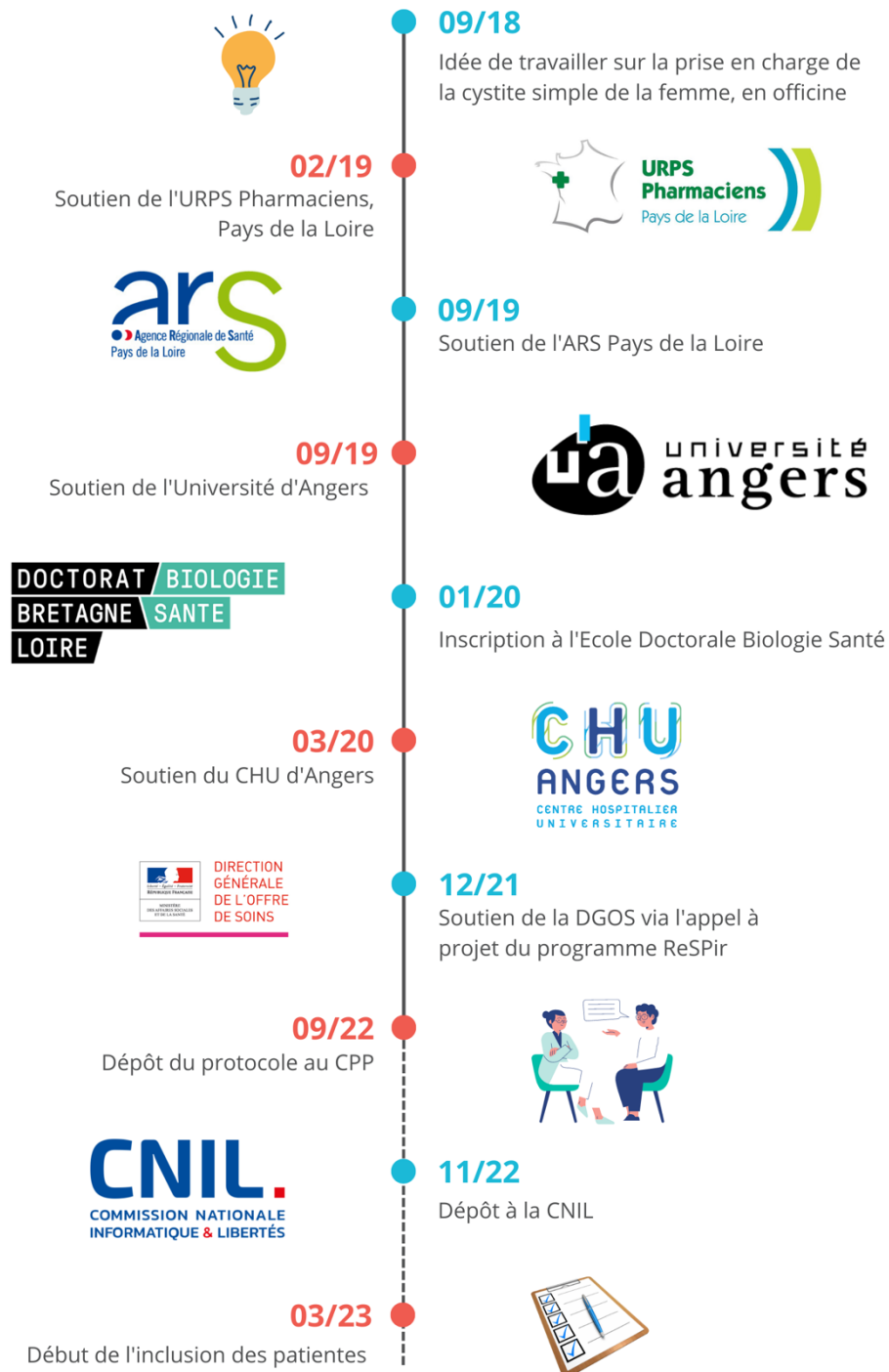


Figure 1 : Frise chronologique des étapes clés de l'étude PharmaCyst'

## 1. Article 4 : Validation linguistique du questionnaire ACSS

Linguistic validation and cognitive assessment of the French version of the Acute Cystitis Symptom Score questionnaire

F. Bruyère, **A. Piraux**, J.-M. Bohbot, C. Begue, M. Vallée, J. Alidjanov, A. Pilatz, K.G. Naber, F.M.E. Wagenlehner  
*Progrès en urologie*, 2022 (<https://doi.org/10.1016/j.purol.2021.12.001>)





ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



SHORT COMMUNICATION

## Linguistic validation and cognitive assessment of the French version of the Acute Cystitis Symptom Score questionnaire



*Validation linguistique et évaluation cognitive de la version française du questionnaire Acute Cystitis Symptom Score (ACSS)*

F. Bruyère<sup>a,\*</sup>, A. Piraux<sup>b</sup>, J.-M. Bohbot<sup>c</sup>, C. Begue<sup>d,e</sup>,  
M. Vallée<sup>f,g</sup>, J. Alidjanov<sup>h</sup>, A. Pilatz<sup>h</sup>, K.G. Naber<sup>i</sup>,  
F.M.E. Wagenlehner<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Urology Department, University Hospital of Tours, Loire Valley, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France

<sup>b</sup> Inserm, CNRS, MINT, SFR ICAT, University Angers, 49000 Angers, France

<sup>c</sup> Institut Alfred-Fournier, 25, boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris, France

<sup>d</sup> Département de médecine générale, université Angers, 49000 Angers, France

<sup>e</sup> Inserm, EHESP, IRSET (Institut de recherche en santé, environnement et travail) – UMR.S 1085, SFR ICAT, université Rennes, Angers, France

<sup>f</sup> Department of Urology, Poitiers University Hospital, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

<sup>g</sup> Inserm U1070, pôle biologie santé, pharmacologie des anti-infectieux, UFR médecine-pharmacie, Poitiers University, 86000 Poitiers, France

<sup>h</sup> Clinic for Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus-Liebig University of Giessen, Rudolph-Buchheimstr, 7, 35392 Giessen, Germany

<sup>i</sup> Department of Urology, Technical University of Munich, Munich, Germany

Received 3 September 2021; accepted 3 December 2021

Available online 28 December 2021

### KEYWORDS

Uncomplicated urinary tract infection;

### Summary

*Introduction.* – The Acute Cystitis Symptom Score (ACSS) questionnaire first developed in Russian and Uzbek languages and now available in many other languages can be used for clinical diagnostics and patient-reported outcome (PRO) in female patients with acute uncomplicated

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [f.bruyere@chu-tours.fr](mailto:f.bruyere@chu-tours.fr) (F. Bruyère), [arthur.piraux@univ-angers.fr](mailto:arthur.piraux@univ-angers.fr) (A. Piraux), [jmbohbot@msn.com](mailto:jmbohbot@msn.com) (J.-M. Bohbot), [cyril.begue@univ-angers.fr](mailto:cyril.begue@univ-angers.fr) (C. Begue), [maxime.vallee@chu-poitiers.fr](mailto:maxime.vallee@chu-poitiers.fr) (M. Vallée), [kurt@nabers.de](mailto:kurt@nabers.de) (K.G. Naber).

<https://doi.org/10.1016/j.purol.2021.12.001>

1166-7087/© 2022 The Authors. Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Acute cystitis;  
Acute Cystitis  
Symptom Score;  
Questionnaire;  
Linguistic validation;  
Cognitive  
assessment;  
Female patients;  
French version

cystitis (AUC). The aim of the current study was the linguistic validation and cognitive assessment of the French version of the ACSS questionnaire according to internationally accepted guidelines.

**Methods.** – After two forward translations from Russian into the French language and backward translation into Russian and Uzbek, the two original languages, the scientific committee (SC) performed a slightly adapted French version, which finally was cognitively assessed by female subjects with different ages and educational levels and medical professionals, such as nurses, physicians, and pharmacists.

**Results.** – All comments of the female subjects and professionals were discussed within the SC and after slight, but necessary adaptations, the SC agreed on the final study version of the French ACSS.

**Conclusion.** – Now, the linguistically validated and cognitively assessed French version of the ACSS can be used for clinical studies and practice.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## MOTS CLÉS

Infection urinaire non  
compliquée ;  
Cystite aiguë ;  
Questionnaire ;  
Validation  
linguistique ;  
Femme ;  
Français

## Résumé

**Introduction.** – Le questionnaire *Acute Cystitis Symptom Score* (ACSS) a été développé, pour la première fois, en langues russe et ouzbek, et est maintenant disponible dans de nombreuses autres langues. Il peut être utilisé pour les diagnostics cliniques et les résultats rapportés par les patientes atteintes de cystite aiguë non compliquées (AUC). Le but de la présente étude était la validation linguistique et l'évaluation cognitive de la version française du questionnaire ACSS selon les lignes directrices internationalement reconnues.

**Méthodes.** – Après deux traductions depuis le russe vers le français, puis du français vers le russe et l'ouzbek, les deux langues originales, le comité scientifique (SC) a réalisé une version française adaptée, qui a finalement été évaluée cognitivement par des sujets féminins d'âges et de niveaux d'éducation différents et des professionnels de la santé, tels que les infirmières, les médecins et les pharmaciens.

**Résultats.** – Tous les commentaires des sujets féminins et des professionnels ont été discutés au sein du SC et après des adaptations légères, mais nécessaires, le SC a approuvé la version finale de l'étude de l'ACSS français.

**Conclusion.** – Désormais, la version française, validée sur le plan linguistique et évaluée cognitivement de l'ACSS, peut être utilisée pour les études cliniques et la pratique.

© 2022 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introduction

Acute cystitis is the most frequent bacterial infection in women [1]. The diagnosis of acute uncomplicated cystitis (AUC) can be made with high probability based on a focused history of lower urinary tract symptoms (dysuria, frequency and urgency) and the absence of vaginal discharge or irritation [2]. Various urinary symptoms have been used to assess the diagnosis and severity of UC in women [3–6], but only a few studies developed a questionnaire to also evaluate the severity and impact on activity impairment [4,5], which, however, were not designed for diagnostics of AUC, but only for follow up.

The Acute Cystitis Symptom Score (ACSS) questionnaire was first developed in Uzbek and Russian language and has been translated and validated in several other languages, such as German, Hungarian, Italian, UK and American English [7–12] with many other languages in preparation.

The ACSS is an 18-item questionnaire divided into 4 domains. The first domain ("Typical" domain) composed of 6 items examines typical acute cystitis symptoms, the second ("Differential" domain) composed of 4 items examines symptoms suggesting infection of adjacent or relative organs (e.g., urethra, vagina, kidney). The third domain ("QoL" domain), composed of 3 items examines the impact of the symptoms on quality of life. There are 4 ranking choices for each of the above 13 items to accurately measure the severity of symptoms. The last domain ("Additional" domain) is composed of 5 additional questions (requiring simple "Yes/No") to gather information on the presence of known diabetes mellitus and the gynecological profile of the patient such as menstruation and pregnancy, additional conditions that may require the appropriate adjustment of the treatment modality.

The ACSS has proven to be a valuable instrument for clinical studies and medical practice for initial diagnosis, as well as a patient-reported outcome (PRO) measure moni-

toring the therapeutic efficacy in women suffering from AUC [13,14].

The ACSS can be used for clinical diagnostics and patient-reported outcome (PRO) in female patients with acute uncomplicated cystitis (AUC). The aim of the current study was the linguistic validation and cognitive assessment of the French version of the ACSS questionnaire according to internationally accepted guidelines [15].

## Methods

The Russian version of the ACSS was forward translated into French language by two independent professional translators. From the two French translations, the scientific committee (SC), consisting of the authors, performed a consensus translation, which was backward translated again by two independent translators to Russian and to Uzbek, the two original languages of the ACSS, in order to identify and rule out possible discrepancies. After slight adaptation, this French version of the ACSS was used for the cognitive assessment procedure asking a total of 11 physicians (urologists) and two female nurses to comment on each question of the ACSS about its intelligibility. After slight adaptation also to the American English version, the French version of the ACSS was cognitively assessed again by 17 female subjects with a median (range) age of 46 (20–85) years and different educational levels (no college – 1, college – 5, licence/bachelor – 9, master – 2) and by 6 physicians (3 general practitioners, 1 gynecologist, 2 urologists) and 6 pharmacists. The 2nd part will include female subjects (Ethical committee registration number 2021-069 at 14th April 2021).

## Results

All comments of the female subjects and professionals were discussed within the SC and after slight, but necessary adaptations the SC agreed on the final study version of the French ACSS (Online material Tables 1A and 1B).

## Conclusion

Now, the linguistically validated and cognitively assessed French version of the ACSS can be used for clinical studies and practice to test its suitability and practicability for diagnostics and PRO in female patients with AUC.

## Copyright of the ACSS

The ACSS is copyrighted by the Certificate of Deposit of Intellectual Property in Fundamental Library of Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent (Registration number 2463; 26 August 2015) and the Certificate of the International Online Copyright Office, European Depository, Berlin, Germany (Nr. EU-01-000764; 21 October 2015). The rightsholders are Jakhongir Fatikhovich Alidjanov (Uzbekistan), Ozoda Takhirovna Alidjanova (Uzbekistan), Adrian Martin Erich Pilatz (Germany), Kurt Guenther Naber

(Germany), and Florian Martin Erich Wagenlehner (Germany). The e-USQOLAT is copyrighted by the Authorship Certificate of the International Online Copyright Office, European Depository, Berlin, Germany (Nr. EC-01-001179; 18 May 2017) 19. Translations of the ACSS in other languages are available on the website: <http://www.acss.world/downloads.html>.

## Author contributions

B.F., A.J., N.K.G., W.F.M.E. had participated in the development of the study plan and design. B.F. chaired the 1st part and P.A. (2nd author) the 2nd part of the cognitive assessment. All authors made up the scientific committee. N.K.G. wrote and revised the first draft of the manuscript. B.F., P.A., A.J. and W.F.M. updated, complemented, and edited the manuscript, which was reviewed, discussed, finalized, and approved by all authors. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

## Acknowledgement

We would like to thank all medical and pharmaceutical professionals who also took part in the cognitive assessment of the French ACSS version: 1. University Hospital of Tours, Department of Urology, France: Dr Benjamin Faivre d'arcier (urologist), Dr Jean Michel Boutin (urologist), Dr Nicolas Brichart (urologist), Dr Benjamin Pradere (urologist), Dr Rayan Atme (urologist), Florence Claudit (Nurse in urology), Anne Girard (Nurse in urology), Dr Pierre Baron (Resident in urology), Dr Axelle Boehm (Resident in urology), Dr Marina Pizzighella (Resident in urology), Dr Florence Encatassamy (urologist), Dr Tristan Grevez (urologist). 2. Université d'Angers, Faculté de Santé, France; 2.1. Département de Pharmacie: Hichem Bouchenaki, PharmD-PhD, Jacqueline Benoit, PharmD-PhD, Isabelle Baglin, PharmD-PhD, Sébastien Faure, PharmD-PhD, 2.2. *Département de Médecine Générale*: Matthieu Peurois, MD, and Sandra Lemarchand, MD. 3. *Pharmacie des Justices*, Angers, France: Anne Cusin-Cogat, PharmD (Community Pharmacist), Caroline David, PharmD (community pharmacist).

## Disclosure of interest

Kurt G. Naber, Florian M. Wagenlehner, Adrian Pilatz, and Jakhongir Alidjanov are authors and copyright holders of the ACSS questionnaire.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.purol.2021.12.001>.

## References

- [1] Colgan R, Williams M. Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis. *Am Fam Physician* 2011;84:771–6.

- [2] Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Greelings SE, Köves B, et al. EAU guidelines on urological infections. EAU Guidelines Office; 2021 [ISBN 978-94-92671-13-4. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/> (accessed 18 Aug 2021)].
- [3] Colgan R, Keating K, Dougouih M. Survey of symptom burden in women with uncomplicated urinary tract infections. *Clin Drug Investig* 2004;24:55–60.
- [4] Clayson D, Wild D, Doll H, Keating K, Gondek K. Validation of a patient-administered questionnaire to measure the severity and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in uncomplicated urinary tract infection (UTI): the UTI symptom assessment questionnaire. *BJU Int* 2005;96:350–9.
- [5] Wild D, Clayson DJ, Keating KN, Gondek K. Validation of a patient-administered questionnaire to measure the activity impairment experienced by women with uncomplicated urinary tract infection: the Activity Impairment Assessment (AIA). *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:42.
- [6] Alidjanov JF, Naber KG, Abdufattaev UA, Pilatz A, Wagenlehner FM. Reliability of symptom-based diagnosis of uncomplicated cystitis. *Urol Int* 2018;102:83–95.
- [7] Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhmudov D, Mirkhamidov D, Khadzikhonov FA, Azgamov AV, et al. Development and clinical testing of the Russian version of the Acute Cystitis Symptom Score – ACSS. *Urologiia* 2014;(6):14–22.
- [8] Alidjanov JF, Pilatz A, Abdufattaev UA, Wiltink J, Weidner W, Naber KG, et al. New questionnaire for the German validation of the Acute Cystitis Symptom Score. *Urologe A* 2017;56(3):364–6.
- [9] Alidjanov JA, Lima HA, Pilatz A, Pickard R, Naber KG, Safaev YU, et al. Preliminary clinical validation of the English language version of the acute cystitis symptom score. *JOJ Uro Nephron* 2017;1(3).
- [10] Magyar A, Alidjanov J, Adrian A, Nagya K, Adithyaa Arthana-reeswaran VK, Bécsi A, et al. The role of Acute Cystitis Symptom Score questionnaire for research and antimicrobial stewardship. Validation of the Hungarian version. *Cent Eur J Urol* 2018;71:134–41.
- [11] Di Vico T, Morganti R, Cai T, Naber KG, Wagenlehner FME, Pilatz A, et al. Acute Cystitis Symptom Score (ACSS): clinical validation of the Italian version. *Antibiotics (Basel)* 2020;9:104.
- [12] Alidjanov JF, Naber KG, Pilatz A, Wagenlehner FM. Validation of the American English version of the Acute Cystitis Symptom Score. *Antibiotics (Basel)* 2020;9(12):929.
- [13] Alidjanov JF, Naber KG, Pilatz A, Radzhabov A, Zamuddinov M, Magyar A, et al. Evaluation of the draft guidelines proposed by EMA and FDA for the clinical diagnosis of acute uncomplicated cystitis in women. *World J Urol* 2020;38:63–72.
- [14] Alidjanov JF, Naber KG, Pilatz A, Radzhabov A, Zamuddinov M, Magyar A, et al. Additional assessment of Acute Cystitis Symptom Score questionnaire for patient-reported outcome measure in female patients with acute uncomplicated cystitis: part II. *World J Urol* 2020;38:1977–88.
- [15] Acquadro C, Conway K, Giroulet C, Mear I. Linguistic validation manual for health outcome assessments. Lyon: Mapi Institute; 2012.

**Table 1A. Acute Cystitis Symptom Score (ACSS) Questionnaire Français**

Première visite – Partie A (“diagnostique”)

Heure:    h :    min Date de l'examen:    /    /    (jj/mm/aaaa)

Veillez indiquer si vous avez noté les symptômes suivants au cours des dernières 24 heures, ainsi que leur intensité						
(Cochez la réponse la plus appropriée)		0	1	2	3	
Symptômes Typiques	1	Envies d'uriner très fréquentes avec de petits volumes d'urine ( <i>visites fréquentes aux toilettes</i> )	<input type="checkbox"/> Non <i>jusqu'à 4 fois par jour</i>	<input type="checkbox"/> Oui, faible <i>5-6 fois par jour</i>	<input type="checkbox"/> Oui, modéré <i>7-8 fois par jour</i>	<input type="checkbox"/> Oui, fort <i>9-10 fois par jour et plus</i>
	2	Besoin urgent d'uriner ( <i>fort et incontrôlable</i> )	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
	3	Sensation douloureuse de brûlure en urinant	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
	4	Sensation de vidange incomplète de la vessie ( <i>toujours envie d'uriner après avoir été aux toilettes</i> )	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
	5	Douleur dans le bas-ventre ( <i>région sus-pubienne</i> ), en dehors du fait d'uriner	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
	6	Sang visible dans les urines ( <i>en dehors des règles</i> )	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
<b>Points totaux de “Symptômes typiques” =</b>					<b>points</b>	
Symptômes Différentiels	7	Douleur lombaire au niveau du rein ( <i>normalement d'un seul côté du dos</i> )	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
	8	Perte vaginale anormale ( <i>quantité, couleur et/ou odeur</i> )	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
	9	Écoulements purulents de l'urètre ( <i>en dehors du fait d'uriner</i> )	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
	10	Sensation de température élevée / fièvre	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
		Prise de température    Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/>	≤37,5 °C	37,6-37,9 °C	38,0-38,9 °C	≥39,0 °C
<b>Points totaux de “Symptômes différentiels” =</b>					<b>points</b>	
Qualité de Vie	11	<b>Veillez indiquer l'importance de la gêne causée par ces symptômes au cours des dernières 24 heures (Cochez la réponse la plus appropriée) :</b>				
		<input type="checkbox"/> 0 Aucune gêne ( <i>Pas de symptôme, je me sens aussi bien que d'habitude</i> ) <input type="checkbox"/> 1 Gêne faible ( <i>Je me sens un peu moins bien que d'habitude</i> ) <input type="checkbox"/> 2 Gêne modérée ( <i>Je me sens beaucoup moins bien que d'habitude</i> ) <input type="checkbox"/> 3 Gêne très forte ( <i>Je me sens très mal</i> )				
	12	<b>Veillez indiquer dans quelle mesure ces symptômes ont modifié vos activités quotidiennes / votre travail au cours des dernières 24 heures (Cochez la réponse la plus appropriée) :</b>				
	<input type="checkbox"/> 0 Pas du tout modifié ( <i>Je travaille comme d'habitude</i> ) <input type="checkbox"/> 1 Faiblement modifié ( <i>A cause des symptômes, je travaille un peu moins</i> ) <input type="checkbox"/> 2 Modérément modifié ( <i>Le travail quotidien exige beaucoup d'efforts</i> ) <input type="checkbox"/> 3 Fortement modifié ( <i>Je ne peux pratiquement pas travailler</i> )					
Supplémentaires	13	<b>Veillez indiquer dans quelle mesure ces symptômes ont modifié vos activités sociales (visites, rencontres avec les amis, etc.), au cours des dernières 24 heures (Cochez la réponse la plus appropriée) :</b>				
		<input type="checkbox"/> 0 Pas du tout modifié ( <i>Mes activités n'ont pas changé, je vis comme d'habitude</i> ) <input type="checkbox"/> 1 Faiblement modifié ( <i>je réalise la plupart des activités sociales</i> ) <input type="checkbox"/> 2 Modérément modifié ( <i>j'ai réduit mes activités sociales</i> ) <input type="checkbox"/> 3 Fortement modifié ( <i>Je n'ai quasiment plus d'activités sociales</i> )				
<b>Points totaux de “Qualité de vie” =</b>					<b>points</b>	
Supplémentaires	14	<b>Veillez indiquer si au moment de remplir le questionnaire vous avez :</b>				
		Règles ( <i>menstruations</i> ) ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui		
		Syndrome prémenstruel ( <i>douleurs avant les règles, douleurs mammaires, irritabilité</i> ) ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui		
		Symptômes de la ménopause ( <i>par exemple : bouffées de chaleur</i> ) ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui		
		Êtes-vous enceinte ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui		
	Diabète diagnostiqué ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui			

**Table 1B. Acute Cystitis Symptom Score (ACSS) Questionnaire Français**

Visite de contrôle - Partie B ("visite de contrôle") Heure: h: min Date de l'examen: / / (jj/mm/aaaa)

Indiquez si vous avez noté des changements dans vos symptômes depuis que vous avez rempli le questionnaire pour la première fois (partie A) ? (Cochez la réponse la plus appropriée) :

Dynamique	<input type="checkbox"/> 0 Oui, je me sens comme avant ( <i>Tous les symptômes ont disparu</i> )
	<input type="checkbox"/> 1 Oui, je me sens mieux ( <i>La plupart des symptômes ont disparu</i> )
	<input type="checkbox"/> 2 Oui, je me sens un peu mieux ( <i>Seulement quelques symptômes ont disparu</i> )
	<input type="checkbox"/> 3 Non, il n'y a presque pas de changement ( <i>J'ai toujours quasiment les mêmes symptômes</i> )
	<input type="checkbox"/> 4 Oui, je me sens moins bien ( <i>Mes symptômes sont pires que la fois précédente</i> )

**Veillez indiquer si vous avez noté les symptômes suivants au cours des dernières 24 heures, ainsi que leur intensité**

(Une seule réponse) :		0	1	2	3
Symptômes Typiques	1 Envies d'uriner très fréquentes avec de petits volumes d'urine ( <i>visites fréquentes aux toilettes</i> )	<input type="checkbox"/> Non <i>jusqu'à 4 fois par jour</i>	<input type="checkbox"/> Oui, faible <i>5-6 fois par jour</i>	<input type="checkbox"/> Oui, modéré <i>7-8 fois par jour</i>	<input type="checkbox"/> Oui, fort <i>9-10 fois par jour et plus</i>
	2 Besoin urgent d'uriner ( <i>fort et incontrôlable</i> )	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
	3 Sensation douloureuse de brûlure en urinant	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
	4 Sensation de vidange incomplète de la vessie ( <i>toujours envie d'uriner après avoir été aux toilettes</i> )	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
	5 Douleur dans le bas-ventre ( <i>région sus-pubienne</i> ), en dehors du fait d'uriner	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
	6 Sang visible dans les urines ( <i>en dehors des règles</i> )	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort

**Points totaux de " Symptômes typiques " = points**

Symptômes Différentiels	7 Douleur lombaire au niveau du rein ( <i>normalement d'un seul côté du dos</i> )	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
	8 Perte vaginale anormale ( <i>quantité, couleur et/ou odeur</i> )	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
	9 Écoulements purulents de l'urètre ( <i>en dehors du fait d'uriner</i> )	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort
	10 Sensation de température élevée / fièvre	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, faible	<input type="checkbox"/> Oui, modéré	<input type="checkbox"/> Oui, fort

Prise de température Oui  / Non  ≤37,5 °C 37,6-37,9 °C 38,0-38,9 °C ≥39,0 °C

**Points totaux de " Symptômes différentiels " = points**

**11 Veillez indiquer l'importance de la gêne causée par ces symptômes au cours des dernières 24 heures (Cochez la réponse la plus appropriée) :**

- 0 Aucune gêne (*Pas de symptôme, je me sens aussi bien que d'habitude*)  
 1 Gêne faible (*Je me sens un peu moins bien que d'habitude*)  
 2 Gêne modérée (*Je me sens beaucoup moins bien que d'habitude*)  
 3 Gêne très forte (*Je me sens très mal*)

**12 Veillez indiquer dans quelle mesure ces symptômes ont modifié vos activités quotidiennes / votre travail au cours des dernières 24 heures (Cochez la réponse la plus appropriée) :**

- 0 Pas du tout modifié (*Je travaille comme d'habitude*)  
 1 Faiblement modifié (*A cause des symptômes, je travaille un peu moins*)  
 2 Modérément modifié (*Le travail quotidien exige beaucoup d'efforts*)  
 3 Fortement modifié (*Je ne peux pratiquement pas travailler*)

**13 Veillez indiquer dans quelle mesure ces symptômes ont modifié vos activités sociales (visites, rencontres avec les amis, etc.), au cours des dernières 24 heures (Cochez la réponse la plus appropriée) :**

- 0 Pas du tout modifié (*Mes activités n'ont pas changé, je vis comme d'habitude*)  
 1 Faiblement modifié (*je réalise la plupart des activités sociales*)  
 2 Modérément modifié (*j'ai réduit mes activités sociales*)  
 3 Fortement modifié (*Je n'ai quasiment plus d'activités sociales*)

**Points totaux de " Qualité de vie " = points**

**14 Veillez indiquer si au moment de remplir le questionnaire vous avez :**

Règles (menstruations) ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Syndrome prémenstruel ( <i>douleurs avant les règles, douleurs mammaires, irritabilité</i> ) ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Symptômes de la ménopause ( <i>par exemple : bouffées de chaleur</i> ) ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Êtes-vous enceinte ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Diabète diagnostiqué ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui

## 2. Article 5 : Protocole de l'étude PharmaCyst'

Efficacy of a pharmacist care protocol to manage uncomplicated female cystitis in community pharmacies: an open-label, multicenter, randomized, controlled, cluster study

**Arthur Piraux**, Elsa Parot-Schinkel, Jean-François Hamel, Kurt Naber, Anne-Claire Oger, Alain Guilleminot, Aline Ramond-Roquin, Sébastien Faure

*Article en préparation, dont la soumission est conditionnée par l'accord d'un CPP et de la CNIL*

# Efficacy of a pharmacist care protocol to manage uncomplicated female cystitis in community pharmacies: an open-label, multicenter, randomized, controlled, cluster study

Arthur PIRAUX<sup>1</sup>, Elsa PAROT-SCHINKEL<sup>2</sup>, Jean-François HAMEL<sup>2</sup>, Kurt NABER<sup>3</sup>, Anne-Claire OGER<sup>4</sup>, Alain GUILLEMINOT<sup>4</sup>, Aline RAMOND-ROQUIN<sup>5,6</sup>, Sébastien FAURE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univ Angers, Inserm, CNRS, MINT, SFR ICAT, F-49000 Angers, France

<sup>2</sup>Delegation for clinical research and innovation, Angers University Hospital, Angers, France

<sup>3</sup>Department of Urology, Technical University of Munich, Munich, Germany

<sup>4</sup>Union régionale des professionnels de santé Pharmaciens, Pays de la Loire, Nantes, France

<sup>5</sup>Univ Angers, Faculté de Santé, Département de Médecine Générale, F-49000 Angers, France

<sup>6</sup>Univ Angers, Univ Rennes, EHESP1, Inserm, IRSET-ESTER, SFR ICAT, F-49000 Angers,

## Corresponding author:

Arthur PIRAUX

Department of Pharmacy, University of Angers

16 boulevard Daviers, Angers, France

[arthur.piraux@univ-angers.fr](mailto:arthur.piraux@univ-angers.fr)

Phone (+33) 682 891 588



## **1. Background**

Each year urinary tract infections affect around four to six million people worldwide, most of whom are women<sup>1</sup>. Although little epidemiological research is available to confirm these figures, one American survey from the early 2000s reported that 10% of women had presented with a urinary tract infection within the twelve months prior to the study<sup>2</sup>. In France, the ECOGEN national survey found that 2.5% of general practitioner consultations and 2% of non-trauma Emergency Department consultations were due to urinary tract infections<sup>3,4</sup>.

Urinary tract infections are easy to diagnose. Characteristic clinical features include, pollakiuria, dysuria, and post-micturition urge<sup>5,6</sup>. A urinary dipstick confirms the clinical picture. If no other risk factors are present, treatment is an antibiotic such as fosfomycin or pivmecillinam accompanied with lifestyle and dietary advice<sup>6-9</sup>. Early treatment prevents continued discomfort and the risk of developing complications such as pyelonephritis. Yet, access to general practitioners is increasingly difficult.

Pharmacists are widely available, easily accessed, and distributed geographically throughout most regions. In recent years, numerous countries have involved pharmacists in providing primary care to reduce the workload for general practitioners and emergency specialists<sup>10-13</sup>. Furthermore, patients were highly satisfied with the care provided by the community pharmacist<sup>14,15</sup>.

Community pharmacists in France have been entrusted with new responsibilities including influenza vaccination, COVID-19 vaccination and screening, pharmaceutical interviews, shared medication reviews, and dispensing emergency contraception. However, to date, community pharmacies in France can only provide lifestyle and dietary advice with food supplements or over the counter medications to women seeking advice about simple acute cystitis. In light of the expanding responsibilities pharmacists now have, it seems appropriate to evaluate whether community pharmacists can improve the management of simple acute cystitis for women presenting to a pharmacy, seeking advice about urinary symptoms.

### **1.1. Trial objectives**

The primary objective of this study is to evaluate the effectiveness of a pharmacist care protocol (temperature measurement, urinary dipstick, antibiotic prescription as recommended) provided by a registered pharmacist compared to standard care to manage simple acute cystitis in women aged between 18 and 65.

The secondary objective is to evaluate the safety (well-being) of women involved in a pharmacist care protocol, compared to standard care. Pharmacist compliance will also be used to evaluate the feasibility of implementing this pharmacist care protocol.

### **1.2. Study hypothesis**

We hypothesize that using a pharmacist care protocol would result in faster improvement in the symptomatology and quality of life of women aged 18 to 65 with a simple urinary tract infection.

## **2. Methods**

### **2.1. Study design and setting**

PharmaCyst is an open-label, multicenter, randomized, controlled, cluster study conducted in the Loire region, France. It will involve community pharmacies, holding the State Doctor of Pharmacy Diploma and registered with the Order of Pharmacists.

#### *2.1.1. Randomization*

Each pharmacy will be defined as an individual cluster and randomized in a 1:1 ratio either to the pharmacist care protocol or standard care. This will ensure that standard care provided in the control group will not be influenced by the test care protocol. Pharmacy randomization will also be stratified according to rural or urban location and average annual turnover <1.4 M€ or >1.4M€.

#### *2.1.2. Interventions*

Once included, the investigating pharmacist will conduct the either pharmacist or standard care protocol according to random allocation. Pharmacists randomized to the interventional group will be trained on providing the pharmacist care protocol, which is in line with the French national health authority guidelines for state-qualified nurses or community pharmacists working within the framework of a multi-professional structure to manage functional urinary symptoms including pollakiuria and dysuria in women aged 16 to 65 years<sup>16</sup>.

Those participants cared for by a pharmacy randomized to standard care may be offered at least one of the following: dietary and lifestyle advice, over-the-counter medication, or a food supplement indicated to improve urinary comfort. The investigating pharmacist will also remind the patient that she can consult a doctor, especially if the symptoms remain unchanged or worsen.

Those participants cared for by a pharmacy randomized to the pharmacist care protocol will have their temperature taken and a urine dipstick performed to confirm the urinary tract infection diagnosis. If the patient's temperature is normal ( $\geq 36^{\circ}\text{C}$  and  $\leq 38^{\circ}\text{C}$ ), the urine dipstick is positive, and the patient has no pain in the lumbar fossa, the pharmacist will dispense 3g of fosfomycin in a single-dose sachet. If the patient is allergic to fosfomycin, the pharmacist may prescribe 400mg of pivmecillinam twice daily for 3 days. The patient will also receive lifestyle and dietary advice according to the pharmacists' usual practice. The patient's general practitioner will be informed of the treatment she has received.

In both groups, patients will be informed that persistence or aggravation of symptoms or fever are signs their urinary tract infection is worsening. Should this occur or if they have any adverse events, they will be advised to consult a doctor without delay if any of these signs or symptoms occur.

A clinical research technician will contact each patient to obtain study visit data and the pharmacist will remain available to answer any questions the participant may have concerning their cystitis episode.

All patients will be contacted on day 3, 10 and month 3. Potential participants were enrolled only on Fridays through to Tuesdays to ensure the 3-day follow up could be performed.

## **2.2. Eligibility criteria**

### *2.2.1. Inclusion criteria*

Potential participants for this study will be recruited from selected community pharmacies. Any otherwise healthy, non-febrile, female presenting to a pharmacy complaining of at least one symptom of a simple urinary tract infection present over the last 3 days (including burning pain during micturition, dysuria, pollakiuria, post-micturition urge) will be considered for inclusion. Participants must be aged between 18 and 65 years and affiliated with the French national health insurance scheme. Once enrolled, the pharmacist will check eligibility according to the study population criteria.

### *2.2.1. Non-inclusion criteria*

Potential participants will be excluded if they have had more than three UTI episodes in the last 12 months or if the previous episode occurred less than 15 days prior to the current episode or if a UTI resulted in a hospitalization in the previous 6 months. Also, participants will be ineligible if they have concomitant urogenital symptoms such as lower back or abdominal pain, urinary tract abnormalities, vaginal discharge or pregnancy, vomiting, diarrhea, or other symptoms that may indicate other pathology. Participants will also be excluded if they are breastfeeding or have known risk factors for *Enterobacteriaceae* resistance to 3rd

generation cephalosporins extended spectrum beta-lactamase or have travelled abroad to known geographical risk areas within 3 months or contraindications to study drugs pivmecillinam and fosfomycin or have been hospitalized 3 months prior to study start. Also, those with renal impairment, are immunosuppressed or have a known malignancy will be excluded. Any subject unable to understand the study objectives, procedures or provide informed consent will be excluded.

If the patient fulfills all study eligibility criteria, the pharmacist will provide her with a written leaflet explaining the study objectives and procedures in simple French. They will also provide a verbal description and be willing to answer any questions the subject may ask. If the person agrees to participate, they will be asked to provide signed informed consent in duplicate.

### **2.3. Patient follow-up**

A clinical study technician will conduct follow-up visits and collect all follow-up data via telephone (Table 1). If the patient cannot be reached on day 3, contact can be attempted again on day 4. Patient satisfaction will be collected using a questionnaire designed for the purpose of this study (Appendix 2). A quantitative response to each question will be recorded using a 4-point Likert scale and further qualitative data will be captured from the responses to open-ended questions. If the patient cannot be reached on day 10, contact attempts can be continue until day 14.

At three months, participants will be asked if they have consulted a health care professional for cystitis or if a new episode has occurred. If the patient cannot be contacted, the clinical study technician will continue efforts to contact her up to a maximum of 4 months after inclusion.

All data relating to this study will be collected using an electronic case report form (eCRF) (Ennov Clinical). Patients will be identified only by their study inclusion number.

All data collected by telephone will be transcribed onto on a paper form and faxed to the centralized monitoring team at Angers University Hospital, where it will be entered into the eCRF.

If a participant is lost to follow-up, the team in charge of patient monitoring at Angers University Hospital Clinical Research Center will do everything possible to reconnect with the participant and complete the planned study follow-up. If a participant withdraws prematurely from the study, the reasons will be documented as fully as possible. Participants who are lost to follow-up or withdraw prematurely will not be replaced, but will be used during analyses, including withdrawal of consent (unless the person requests their personal data be erased). If the participants request their data be erased, the data required for safety analysis will be kept.

Participants can ask to leave the study at any time and for any reason. The investigator may temporarily or permanently interrupt a person's participation for any reason that would serve that person's best interests, in particular in the event of a serious adverse effect or new information relating to the research.

Interviews with participating pharmacists.

At the end of the study, a satisfaction questionnaire will be sent to all the pharmacists who participated in the study and a semi-structured interview offered to those who wish to provide more information about their experience using the pharmacist care protocol (Appendix 3).

DOCUMENT PROVISOIRE

Table 1: Study schedule (SPIRIT diagram of inclusion, intervention, outcome assessment and evaluation)

TIMEPOINT	STUDY PERIOD				Measurement instrument
	Inclusion	Post-allocation			
	Day 0	Day 3	Day 10 <i>Follow-up telephone interview</i>	Month 3	
<b>INCLUSION</b>					
Eligibility screen	X				
Consent form signed	X				
<b>INTERVENTIONS</b>					
Urinary symptoms	X	X	X		ACSS
Confirm UTI diagnosis	X*				Urine dipstick
Record patient temperature	X*				
Communication sent to GP	X*				
Dietary and lifestyle advice given	X				
Antibiotic prescribed (interventional group) or standard care (control group)	X				
<b>ASSESSMENTS</b>					
Urinary symptoms	X	X	X		ACSS
UTI diagnosis	X*				Urine dipstick
Concomitant cystitis medication	X	X	X		
Adverse events since inclusion		X	X		
Any referral to a doctor for cystitis or its complications since inclusion		X	X	X	
Any urinary dipstick, microscopy or culture performed		X	X		
Any symptom of recurrence				X	
Patient satisfaction			X		Patient satisfaction questionnaire
Pharmacist satisfaction					Pharmacist satisfaction questionnaire

\* Interventional group only

## **2.4. Statistics**

### *2.4.1. Sample size and statistical analyses*

Assuming a difference in the ACSS score of one point on day 3 follow-up with a standard deviation of 2.9, as indicated in the Wagenlehner et al study<sup>17</sup>, and considering a power of 80%, an alpha risk of 5%, an intra-class correlation coefficient of 0.03 (corresponding to the most pessimistic situation), an average number of participants per cluster of 20, a coefficient of variation of 0.06, and the bilateral analyses, the number of clusters to be randomized is 12 per arm, i.e. a total of 24 clusters. With an average of 20 participants per cluster, we obtain a total of 480 patients to be recruited for the 24 clusters participating in the research.

The recruitment capacity of each cluster is determined by the minimum number of participants that the clusters commit to recruit (20 patients per pharmacy) and the expected number of participants recruited per cluster, per month (2 participants per cluster, per month).

The number of patients recruited per center is unlimited.

It is difficult to make assumptions about the correlation of patient characteristics within the same clusters. However, in a primary care setting, such intra-class correlations related to different outcomes have been estimated at 0.01 (interquartile range: 0.00 – 0.03)<sup>18</sup>.

### *2.4.2. Statistical analysis plan*

The quantitative data will be described using means and standard deviations and compared using Student's t-test (or Mann-Whitney U test if necessary). The qualitative data will be described using numbers and percentages and compared using Chi<sup>2</sup> test (or Fisher's exact test if necessary).

The primary and secondary outcomes analyses will consider the intention-to-treat population.

#### ***Primary analysis***

The changes in symptoms between day 0 and day 3 will be compared using a multi-level mixed linear model. This model accounts for the random effect of individual and cluster effects.

#### ***Secondary analyses***

Time will be considered as a qualitative variable with three modalities: day 0, 3 and 10. The care effect will be assessed using an interaction between the time and randomization arm variable. Such a model will make it possible to verify the expected absence of a randomization arm effect at day 0. This also makes it possible to

assess the interaction between the randomization arm and day 3 measurement, day 10 measurement, and to adjust these results according to the DO ACSS score.

A multi-level mixed logistic model pharmacist to dichotomous endpoint analysis will be used to analyze a medical consultation, emergency department visits, a urine dipstick, microscopy, or culture being performed, taking concomitant medication(s) or food supplement(s) to relieve the cystitis symptoms and adverse event occurrence between inclusion and day 3 and 10.

Patient satisfaction will be assessed using the Chi<sup>2</sup> test (of the Fischer's exact test if necessary) to compare the Likert scale response distribution. Pharmacist satisfaction will be studied in a similar way.

For these different multi-level models, unstructured variance-covariance matrices will be used.

In accordance with the principle of intention-to-treat analysis, patients will be analyzed according to their randomization arm, regardless of whether or not they took the proposed treatment.

All the tests will be carried out bilaterally with the alpha risk set at 5%.

#### **2.4.3. Missing data**

If there is missing data, multiple imputations using chained equations will be performed with a total of five imputations per missing datum. A comparison of the initial patient and cluster characteristics will be carried out according to the presence or not of missing data in the patient follow-up, to characterize the nature of the missing data. Finally, a sensitivity analysis will be carried out by analyzing all the observed data, without imputing missing data.

#### **2.5. Timeframe**

Inclusion duration is 12 months, participation duration is a maximum of 4 months (3 months +1 month in case of reminder), and study duration is a maximum of 16 months.

#### **2.6. Ethics approval**

The protocol received approval from the French "XXX Committee" (XX, YY, France; ref., ZZZ). The trial is conducted in compliance with French law no. 2012-300 of 12 March 2012 relative to the researches involving the human person and following Good Clinical Practice (I.C.H. E6(R2)), the Public Health Code of Ethics, the French National Commission for Information Technology and Freedom (1978), and the Helsinki Declaration (Ethical Principles for Medical Research involving Human Subjects, Tokyo 2004) and other requirements as appropriate. Free and informed consent will be requested before each inclusion.



The study is registered on an open access website (ClinicalTrials.gov) under the number 49RC22\_0240. This study is supported by a grant from the French Ministry of Health, as part of the "ReSP-IR 2021" program.

Discussion

### **2.7. Study rationale**

The objective of the study will evaluate the efficacy of a pharmacist-based protocol compared to standard care in the management of urinary tract infections. In Canada, a study revealed that the efficacy and safety of pharmacists managing simple acute cystitis was greater than 95%<sup>10</sup>. In Scotland, of the 1189 cases seen by 75 pharmacies, 75.4% were simple female cystitis. For these cases, pharmacists provided lifestyle and dietary advice to 8.5% of cases (n=76), referred the patient to a doctor in 15.5% of cases (n=139) mainly due to age or a recent episode, and dispensed an antibiotic in 76.0% of cases (n=682)<sup>11</sup>. Furthermore, studies into patient satisfaction revealed that patients trust their pharmacist and are satisfied with the care they provide with one study revealing satisfaction close to 90%<sup>14</sup>. A further study revealed that in 80.4% of cases (n=101), patients reported a significant or total improvement in symptoms following the pharmacist's recommendations<sup>15</sup>. Based on these previous studies we anticipate that using a pharmacist-based protocol in the Loire region, France will significantly improve the management of women with a urinary tract infection. We expect faster symptom relief, and a satisfactory service.

### **2.8. Strengths and limitations**

#### ***Strengths***

Research is deployed in the various departments within the Loire region making it possible to reduce disparities relating to the region, particularly doctor accessibility since these five departments encounter medical demography inequalities<sup>19</sup>.

The choice of a cluster study, where each participating pharmacy corresponds to a cluster, is justified by the need to leave current practices within the control group pharmacies unchanged. It will also limit the risk of contamination bias which would be induced by individual randomization.

Every year, pharmacies receive an average of 100 women with symptoms of a urinary tract infection who have not consulted a doctor beforehand (unpublished preliminary data). This substantial number suggests sufficient recruitment capacity in the defined region.

#### ***Limitations***

This clinical study involves community pharmacists who are unaccustomed to participating in this type of research. Although we plan to mitigate this as much as possible by providing specific training and adapted materials. Nevertheless, we may encounter recruitment difficulties due to the administrative burden, or difficulties in data collection. For these reasons, patient follow-up will be ensured by the clinical research technician at the University hospital of Angers.

The COVID-19 pandemic is also an element to be considered. As a result of the new responsibilities assigned to pharmacists means they lack time, and this could slow down the recruitment process.

### **3. Conclusion**

The results of this study could provide solid data to support possible extension of the protocol to pharmacies throughout France, with a view to facilitating the patient care pathway for women with cystitis.

DOCUMENT PROVISOIRE

## References

1. Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Dray A, Grenet J, Corre AL. Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France. In: Lobel B, Soussy CJ, eds. *Les infections urinaires*. Monographies en urologie. Springer Paris; 2007:1-20. doi:10.1007/978-2-287-48617-3\_1
2. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary Tract Infection: Self-Reported Incidence and Associated Costs. *Ann Epidemiol*. 2000;10(8):509-515. doi:10.1016/S1047-2797(00)00072-7
3. Letrilliart L, Supper I, Schuers M, et al. ECOGEN : étude des Éléments de la Consultation en médecine GENérale. *Exercer*. 2014;25(114):10.
4. Le Conte P, Elkharrat D, Potel G. Prise en charge des infections urinaires communautaires dans les Service d'Accueil et d'Urgence Français. *Antibiotiques*. 2004;6(4):237-239. doi:10.1016/S1294-5501(04)94270-7
5. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-e120. doi:10.1093/cid/ciq257
6. Haute autorité Santé. Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. Published online July 2021. Accessed October 10, 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche\\_memo\\_cystite\\_durees\\_antibiotherapies\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_cystite_durees_antibiotherapies_.pdf)
7. Matthews PC, Barrett LK, Warren S, et al. Oral fosfomycin for treatment of urinary tract infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):556. doi:10.1186/s12879-016-1888-1
8. Piraux A, Faure S, Naber KG, Alidjanov JF, Ramond-Roquin A. Changes in the management of urinary tract infections in women: impact of the new recommendations on antibiotic prescribing behavior in France, between 2014 and 2019. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):612. doi:10.1186/s12913-021-06653-4
9. Bader MS, Loeb M, Leto D, Brooks AA. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med*. 2020;132(3):234-250. doi:10.1080/00325481.2019.1680052
10. Erni P, von Overbeck J, Reich O, Ruggli M. netCare, a new collaborative primary health care service based in Swiss community pharmacies. *Res Soc Adm Pharm*. 2016;12(4):622-626. doi:10.1016/j.sapharm.2015.08.010

11. Stewart F, Caldwell G, Cassells K, Burton J, Watson A. Building capacity in primary care: the implementation of a novel 'Pharmacy First' scheme for the management of UTI, impetigo and COPD exacerbation. *Prim Health Care Res Dev*. 2018;19(6):531-541. doi:10.1017/S1463423617000925
12. Famiyeh IM, McCarthy L. Pharmacist prescribing: A scoping review about the views and experiences of patients and the public. *Res Soc Adm Pharm*. 2017;13(1):1-16. doi:10.1016/j.sapharm.2016.01.002
13. Booth JL, Mullen AB, Thomson DA, et al. Antibiotic treatment of urinary tract infection by community pharmacists: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract*. 2013;63(609):e244-e249. doi:10.3399/bjgp13X665206
14. Stewart DC, MacLure K, Bond CM, et al. Pharmacist prescribing in primary care: the views of patients across Great Britain who had experienced the service. *Int J Pharm Pract*. 2011;19(5):328-332. doi:10.1111/j.2042-7174.2011.00130.x
15. Mansell K, Bootsman N, Kuntz A, Taylor J. Evaluating pharmacist prescribing for minor ailments. *Int J Pharm Pract*. 2015;23(2):95-101. doi:10.1111/ijpp.12128
16. Arrêté du 6 mars 2020 relatif à l'autorisation du protocole de coopération « Prise en charge de la pollakiurie et de la brûlure mictionnelle chez la femme de 16 à 65 ans par l'infirmier diplômé d'Etat et le pharmacien d'officine dans le cadre d'une structure pluri-professionnelle ».; 2020. Accessed September 7, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041697967>
17. Wagenlehner FM, Abramov-Sommariva D, Höller M, Steindl H, Naber KG. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int*. 2018;101(3):327-336. doi:10.1159/000493368
18. Adams G, Gulliford MC, Ukoumunne OC, Eldridge S, Chinn S, Campbell MJ. Patterns of intra-cluster correlation from primary care research to inform study design and analysis. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(8):785-794. doi:10.1016/j.jclinepi.2003.12.013
19. ORS (Observatoire régional de la santé). *Démographie des médecins en Pays de la Loire : généralistes. Situation 2018 et évolution*. Observatoire régional de la santé; 2019:4. Accessed April 26, 2020. [https://www.santepaysdelaloire.com/ors/sites/ors/files/publications/LSO\\_Demographie\\_Prof/2019\\_8\\_med\\_spe\\_generalistes.pdf](https://www.santepaysdelaloire.com/ors/sites/ors/files/publications/LSO_Demographie_Prof/2019_8_med_spe_generalistes.pdf)

## 4. Appendices

### 4.1. Appendix 1: ACSS questionnaire

First visit (diagnostic form) - Part A

Time: \_\_\_\_:\_\_\_\_ Date of evaluation: / / (dd/mm/yyyy)

Please indicate whether you have had the following symptoms during the past 24 hours, and how severe they were: (Please mark <input checked="" type="checkbox"/> <u>only one</u> answer for each symptom)						
		0	1	2	3	
Typical	1	Frequent urination of small volumes of urine ( <i>going to the toilet very often</i> ) <small>4 or less times per day</small>	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes, mild <small>5-6 times/day</small>	<input type="checkbox"/> Yes, moderate <small>7-8 times/day</small>	<input type="checkbox"/> Yes, severe <small>9-10 or more times/day</small>
	2	Urgent urination ( <i>a strong and uncontrollable urge to pass urine</i> )	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes, mild	<input type="checkbox"/> Yes, moderate	<input type="checkbox"/> Yes, severe
	3	Feeling pain or burning when passing urine	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes, mild	<input type="checkbox"/> Yes, moderate	<input type="checkbox"/> Yes, severe
	4	Incomplete bladder emptying after urination	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes, mild	<input type="checkbox"/> Yes, moderate	<input type="checkbox"/> Yes, severe
	5	Pain or uncomfortable pressure in the lower abdomen ( <i>suprapubic area</i> )	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes, mild	<input type="checkbox"/> Yes, moderate	<input type="checkbox"/> Yes, severe
	6	Visible blood in your urine	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes, mild	<input type="checkbox"/> Yes, moderate	<input type="checkbox"/> Yes, severe
<b>Sum of "Typical" scores=</b>					<b>points</b>	
Differential	7	Loin ( <i>low back</i> ) pain ( <i>may be limited to only one body side</i> )	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes, mild	<input type="checkbox"/> Yes, moderate	<input type="checkbox"/> Yes, severe
	8	Vaginal discharge ( <i>especially in the mornings</i> )	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes, mild	<input type="checkbox"/> Yes, moderate	<input type="checkbox"/> Yes, severe
	9	Urethral discharge ( <i>without urination</i> )	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes, mild	<input type="checkbox"/> Yes, moderate	<input type="checkbox"/> Yes, severe
	10	High body temperature ( <i>chills/fever</i> ) <small>(Please indicate <input checked="" type="checkbox"/> if measured)</small>	<input type="checkbox"/> No <small>≤37.5 °C</small>	<input type="checkbox"/> Yes, mild <small>37.6-37.9 °C</small>	<input type="checkbox"/> Yes, moderate <small>38.0-38.9 °C</small>	<input type="checkbox"/> Yes, severe <small>≥39.0 °C</small>
<b>Sum of "Differential" scores=</b>					<b>points</b>	
Quality of life	11	Please give an overall rating of how much these symptoms, mentioned above, bothered you in the past 24 hours <small>(Please mark <input checked="" type="checkbox"/> <u>only one</u> answer)</small>				
		<input type="checkbox"/> 0 Do not feel any discomfort ( <i>No symptoms at all. Felt as good as usual</i> ) <input type="checkbox"/> 1 Feeling little discomfort ( <i>Feeling somewhat worse than usual</i> ) <input type="checkbox"/> 2 Feeling moderate discomfort ( <i>Feeling quite bad</i> ) <input type="checkbox"/> 3 Feeling extreme discomfort ( <i>Feeling terrible</i> )				
	12	Please choose the number, which most closely describes your normal work/everyday activities were affected by your symptoms, mentioned above, in the past 24 hours <small>(Please mark <input checked="" type="checkbox"/> <u>only one</u> answer)</small>				
	<input type="checkbox"/> 0 Not affected at all ( <i>Carrying out usual daily activities</i> ) <input type="checkbox"/> 1 Mildly affected ( <i>Able to carry out daily activities with some discomfort</i> ) <input type="checkbox"/> 2 Moderately affected ( <i>Only able to carry out daily activities with significant effort</i> ) <input type="checkbox"/> 3 Extremely affected ( <i>Almost impossible to carry out daily activities</i> )					
	13	Please indicate, how much your social activities were affected by your symptoms, mentioned above, in the past 24 hours <small>(Please mark <input checked="" type="checkbox"/> <u>only one</u> answer)</small>				
	<input type="checkbox"/> 0 Not affected at all ( <i>Able to enjoy normal social activities</i> ) <input type="checkbox"/> 1 Mildly affected ( <i>Not able to do some social activities</i> ) <input type="checkbox"/> 2 Moderately affected ( <i>Only able to do a few social activities</i> ) <input type="checkbox"/> 3 Extremely affected ( <i>Not able to do any social activity - symptoms keep me a 'prisoner' in my home</i> )					
<b>Sum of "QoL" scores=</b>					<b>points</b>	
Additional	14	Please indicate whether you have the followings today:				
		Menstruation ( <i>women's monthly period</i> ) ?	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes		
		Premenstrual symptoms?	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes		
		Symptoms of the menopause ?	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes		
		Are you pregnant?	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes		
	Do you have diabetes mellitus ( <i>sugar diabetes</i> ) ?	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes			

**4.2. Appendix 2: Patient satisfaction questionnaire**

Please rate the following statements using the scale below:

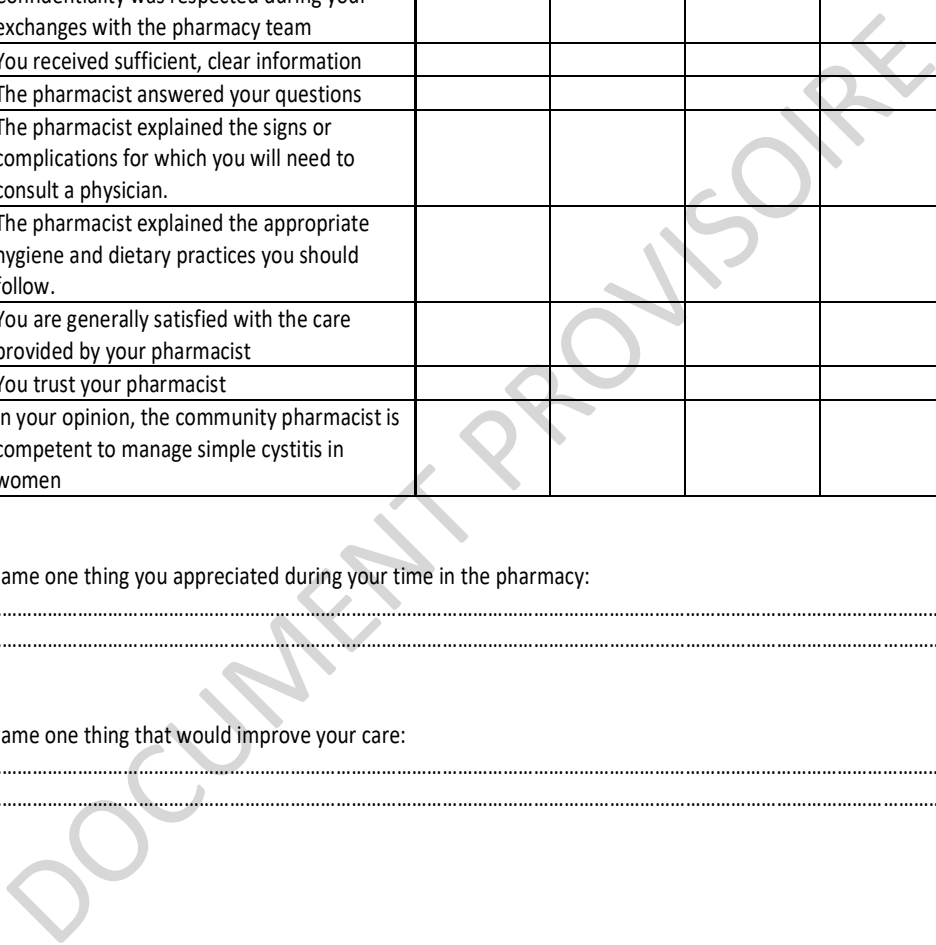
	Strongly disagree	Disagree	Agree	Strongly agree
You are satisfied with the reception at the pharmacy				
Confidentiality was respected during your exchanges with the pharmacy team				
You received sufficient, clear information				
The pharmacist answered your questions				
The pharmacist explained the signs or complications for which you will need to consult a physician.				
The pharmacist explained the appropriate hygiene and dietary practices you should follow.				
You are generally satisfied with the care provided by your pharmacist				
You trust your pharmacist				
In your opinion, the community pharmacist is competent to manage simple cystitis in women				

Name one thing you appreciated during your time in the pharmacy:

.....  
 .....

Name one thing that would improve your care:

.....  
 .....



**4.3. Appendix 3: Pharmacist Satisfaction Questionnaire**

Regarding the PharmaCyst' study, please indicate your assessment for the following statements:

	Strongly disagree	Disagree	Agree	Strongly agree
You enjoyed participating in this clinical research				
The research objectives were clear and relevant				
You felt sufficiently informed and trained to conduct this study				
Patient recruitment was easy to do over the counter				
The inclusion criteria for patients were simple to verify				
The investment of the pharmacist was important during this study				
The management of simple cystitis in women seems simple to you to apply daily				
You would like to participate in a new clinical research?				

What did you appreciate during your participation in the PharmaCyst' research?

.....  
.....

What difficulties did you encounter during your participation in the PharmaCyst' research?

.....  
.....

DOCUMENT PROVISoire

Regarding research in general, please indicate your appreciation for the following statements:

	Strongly disagree	Disagree	Agree	Strongly agree
You would like to actively participate in the development of new ideas for future research.				
You would like to be actively involved in research that you feel would benefit your patients.				
Being actively involved in research would give you the opportunity to broaden your activities within your pharmacy.				
You would like to receive in-depth training on the organization of research.				
In your opinion, it is important that research has a clear and meaningful purpose.				
In your opinion, it is important that the results are directly applicable to your pharmacy.				
In your opinion, time constraints prevent you from participating in research projects.				
In your opinion, it is difficult to interest patients in participating in research.				
In your opinion, other health professionals do not value pharmacy research				



## Discussion

Les différents travaux menés au cours de cette recherche ont permis d'explorer plusieurs facettes de l'évolution des missions du pharmacien d'officine, et plus particulièrement la prescription pharmaceutique, notamment par l'exemple de la prise en charge de la cystite simple de la femme, dans le cadre de la dispensation sous protocole par le pharmacien d'officine. La littérature internationale, encore peu abondante sur le sujet, témoigne de l'essor grandissant de cette pratique<sup>116</sup>. Le Canada et le Royaume-Uni, avec plusieurs initiatives déjà menées, sont les pionniers sur le sujet<sup>117-119</sup>.

Il paraît tout d'abord pertinent de s'intéresser aux moyens ayant permis la mise en place de la prescription pharmaceutique dans les quelques pays qui la pratiquent aujourd'hui. La littérature est relativement riche sur le sujet, en abordant les freins et les leviers<sup>120-124</sup>. L'un des premiers obstacles à surmonter est l'acceptation de cette nouvelle pratique. Il faut nuancer son accueil au regard du pays considéré, et donc du contexte socio-politique, mais également des ressources allouées au système de santé, et plus particulièrement les modalités de remboursements proposées, et enfin les compétences et la formation rattachées au prescripteur délégué<sup>62</sup>. Il s'agit en effet du constat dressé par Zhou et Coll. dont les travaux menés récemment peuvent éclairer les opinions des parties prenantes, mais également la vision des médecins généralistes, alors considérés comme déléguants. Les risques pour la sécurité du patient sont l'argument principalement évoqué par les médecins<sup>125,126</sup>. Plusieurs études, conduites au Royaume-Uni et au Canada révèlent une sensation « d'empiètement professionnel » à l'égard de ces nouveaux prescripteurs que sont les pharmaciens ou les infirmiers<sup>29,119,127,128</sup>. Il s'agit probablement du défi majeur à surmonter pour mettre en place la prescription pharmaceutique, notamment en France, où le corporatisme est encore très marqué chez les professionnels de la santé, toute filière confondue.

Une revue de la littérature consacrée au Royaume-Uni conduite par Edwards et coll. a classé en quatre thématiques un retour d'expérience des parties prenantes sur ce sujet<sup>129</sup>. En premier lieu ressort le besoin d'une organisation adéquate, planifiée, et qui tient compte de l'environnement. Et pour cause, un environnement interprofessionnel est naturellement propice à ce genre d'initiative<sup>130</sup>. Il paraît ainsi majeur de clarifier les avantages relatifs à cette pratique pour que chacun se saisisse des tenants et aboutissants, à plus long terme<sup>131</sup>. La seconde thématique portait sur le besoin de former les nouveaux praticiens à la prescription. Il ne s'agit pas uniquement de proposer une formation « clé en mains », mais d'implémenter la formation initiale des étudiants pour s'assurer de leurs compétences, mais aussi et surtout de susciter l'envie chez ces praticiens<sup>132</sup>. Troisièmement, l'étude a mis en lumière la nécessité de mesures transitoires pour accompagner et soutenir ces nouveaux prescripteurs, dans l'optique de leur donner confiance en eux et de gagner en assurance<sup>133,134</sup>. Enfin, la quatrième thématique abordée par cette revue portait sur le maintien et le développement de la prescription, et donc son optimisation. Il s'agit en effet d'un service efficace, permettant de rationaliser les pratiques, mais dont la peur du changement et le partage de compétences ont pu effrayer certains médecins<sup>135,136</sup>. En résumé, cette revue de la littérature, bien que concentrée sur un pays donné, constitue une véritable boîte à outils avec des solutions qui pourraient être envisagées pour le déploiement de la prescription pharmaceutique en France. Un regard nouveau et objectif des parties prenantes s'avère nécessaire pour considérer et faire émerger cette nouvelle pratique<sup>137</sup>.

Le déploiement se voulant progressif, la prescription pharmaceutique est souvent initiée par une prescription protocolisée ou supervisée, avant de devenir davantage indépendante<sup>30,31</sup>. Une fois encore, le Royaume-Uni est un bon exemple. La prescription pharmaceutique y a été initiée au début des années 2000, à la suite des « rapports Crown » remis au gouvernement<sup>138,139</sup>. L'objectif était clair, il s'agissait d'utiliser les connaissances et compétences des pharmaciens au profit du système de santé britannique<sup>140</sup>. La prescription supplémentaire, introduite en 2003, nécessitait une collaboration volontaire entre un médecin et un pharmacien. Ceci permettant de déboucher sur un protocole de prise en charge d'un patient. Il est possible de comparer cette pratique au statut de « pharmacien correspondant » qui vient d'être institué en France<sup>141</sup>. Moyennant un exercice coordonné, une nouvelle fois condition *sine qua non* de son application, le pharmacien sera à même de renouveler ou d'adapter des posologies d'un traitement chronique. La prescription par un pharmacien indépendant a quant à elle été autorisée au Royaume-Uni dès 2006<sup>142</sup>. Elle consiste en la possibilité pour un pharmacien de prescrire, en toute autonomie, un traitement pour un patient souffrant d'une affection, diagnostiquée ou non. Face à la contribution de cette pratique pour le *National Health Service*, une extension sur l'ensemble du territoire est prévue pour l'année 2023<sup>143</sup>. Cela fait suite à l'ouverture de 3000 places pour former des pharmaciens prescripteurs. A terme, une généralisation du dispositif est envisagée pour 2026.

Le chemin pris par la France à travers la dispensation protocolisée semble aller en ce sens<sup>16</sup>. Il faut néanmoins noter les contraintes, importantes, qui limitent la mise en œuvre de cette pratique. En effet, la dispensation sous protocole ne peut à ce jour être réalisée que dans le cadre d'un exercice coordonné, avec un médecin déléguant joignable en cas de difficulté (à minima par téléphone ou téléconsultation), et le partage d'un logiciel informatique commun, permettant l'accès aux informations essentielles du patient (antécédents, allergies, thérapeutiques en cours, etc.)<sup>144</sup>. Cette mesure ayant pour principal intérêt de répondre à un besoin de soins sur un territoire en tension médicale, en utilisant au mieux et de la manière la plus efficiente qu'il soit les compétences des différents professionnels de santé disponibles sur ce même territoire, ses difficultés d'application mentionnées précédemment viennent mettre à mal la logique même d'une telle pratique. Autrement dit, de nouvelles possibilités s'offrent sur des territoires où l'accès aux soins a été étudié et repensé (notamment les MSP), mais aucune pour les territoires où l'exercice coordonné n'est pas effectif. Bien que la collaboration interprofessionnelle revêt des enjeux majeurs, à la fois pour les patients comme pour les praticiens eux-mêmes, elle peine parfois à se mettre en place sur les territoires<sup>145-148</sup>. En somme, et telle que le permet la législation à ce jour, la dispensation protocolisée risque de renforcer les inégalités territoriales d'accès aux soins.

Des échanges avec les autorités sanitaires de santé, et plus particulièrement l'ARS des Pays de la Loire, on fait mûrir la réflexion précédente ; il est important de proposer des alternatives aux patients qui rencontrent des difficultés d'accès aux soins. C'est ainsi qu'est née l'idée, en 2018, de travailler sur un accès rapide et simplifié pour les patientes atteintes d'une cystite simple. Il a alors été suggéré de s'appuyer sur deux systèmes similaires, l'un en Suisse avec le programme 'NetCare', et le second au Canada, avec la Loi 41<sup>48,102,149</sup>. Dans les deux cas, les pharmaciens étaient amenés à suivre un protocole précis, pouvant déboucher sur différentes possibilités : la dispensation d'un antibiotique, le recours à une consultation médicale, au cabinet ou en téléconsultation, voire une redirection vers les urgences en cas de situation le nécessitant. Le choix s'est porté sur la possibilité offerte par l'Article 51 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2018, permettant des expérimentations dérogatoires au système de santé<sup>150</sup>. Dans un souci d'efficacité du système de santé, mais également de facilité

d'accès aux soins, cet article permet de déroger à certaines règles de financement et d'organisation. Il était envisagé de rendre possible la dispensation d'un antibiotique par un pharmacien d'officine, sans prescription médicale, mais à travers l'appui d'un protocole préalablement validé. Néanmoins, l'introduction des protocoles de coopération dans le droit commun, et plus spécifiquement celui de la prise en charge de la pollakiurie et de la brûlure mictionnelle, ont rendu caduque la mise en œuvre d'une telle expérimentation à travers l'Article 51. Le recours à une recherche clinique, pilotée par un pharmacien d'officine, semblait la meilleure solution pour mettre en œuvre une telle expérimentation, en dehors d'un exercice coordonné, et pour apporter des données solides.

Cependant, en dépit du développement observé, des barrières telles que l'évolution des opinions mais aussi et surtout celles de la législation restent encore à franchir<sup>62</sup>. A cet égard, il est utile de relever que la fonction d'investigateur en recherche clinique n'est aujourd'hui pas prévue par la réglementation pour le pharmacien, alors que cela existe pour les professions médicales et paramédicales<sup>151</sup>. La Loi Jardé considère le pharmacien comme rattaché à une pharmacie à usage interne. Il se voit alors limité à « des opérations d'approvisionnement, de conditionnement et d'étiquetage des médicaments expérimentaux, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, nécessaires aux recherches menées dans ce lieu » (Article L1121-13). Ceci limite de fait l'accès et la participation à des projets de recherche clinique pour le pharmacien d'officine, et par conséquent, sa capacité à produire de nouvelles connaissances susceptibles d'appuyer des évolutions de pratique dans ce champ. Il semble donc important d'apporter des éléments de contexte et de compréhension à la mise en œuvre de la prescription pharmaceutique sur le territoire français. Autrement dit, il existe un vide juridique sur la place du pharmacien dans la recherche clinique, auquel se heurte le déploiement du projet PharmaCyst'. Seul le retour du CPP permettra de confirmer la qualification du pharmacien comme compétent pour tenir la fonction d'investigateur.

L'Agence nationale de la sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), contactée sur ce sujet, ne s'estime pas compétente pour juger de la dérogation à la réglementation dans ce cas de figure<sup>152</sup>. Des dérogations seraient observées pour deux cas de figure :

- Pour certaines dispositions du Code de la santé publique encadrant les recherches impliquant la personne humaine, notamment de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique qui prévoit que les investigateurs qui dirigent et surveillent la recherche sont des médecins et à celles relatives à la vigilance des essais cliniques (en l'absence de surveillance médicale par l'investigateur).
- Aux dispositions relatives à la prescription médicale d'un antibiotique, et donc aux dispositions relatives à l'exercice de la médecine.

En parallèle de ce travail de recherche, il faut également se questionner et s'intéresser sur la place qu'occupe actuellement le pharmacien d'officine. Les nouvelles missions, évoluant et se multipliant, la formation doit s'adapter constamment. Les pharmaciens en exercice utilisent pour la plupart le développement professionnel continu (DPC) comme moyen d'y parvenir. Il s'agit d'une obligation de formation triennale, permettant une mise à jour des connaissances, à destination des professionnels de santé<sup>153</sup>. Les étudiants profitent quant à eux de leur formation initiale, qui se doit d'anticiper au mieux la survenue de nouvelles missions. Néanmoins, et c'est un point de différence notable entre la formation des médecins généralistes et celle des pharmaciens d'officine, les profils et fonctions des enseignants diffèrent. À la différence des enseignants-chercheurs de médecine générale qui conservent leur activité clinique à temps partiel (qui est le plus souvent libérale), en complément du statut

de maître de conférences des universités (MCU) ou de professeur des universités (PU), les pharmaciens d'officine ne peuvent cumuler ces deux activités. Cette disposition a été rendue possible il y a une quinzaine d'année, dans l'objectif de former au mieux les praticiens de demain<sup>154,155</sup>. La filière officine n'a que d'autres possibilités que de s'appuyer sur des enseignants universitaires ou bien des praticiens hospitaliers, sans expérience officinale. Une alternative demeure, faire appel à des enseignants associés ou invités (PAST – MAST), qui restent contractuels<sup>156</sup>.

Les supports de MCU ou de PU paraissent être les plus propices pour participer aux activités de recherche académique et d'être pleinement inclus dans la vie universitaire<sup>157</sup>. Ils requièrent un engagement plus important que pour les PAST – MAST, en contrepartie d'un statut moins précaire en étant titulaire de la fonction publique. En plus du soutien politique, nécessaire à l'obtention d'un support de poste, il est nécessaire de modifier la loi pour permettre de conserver une activité officinale en parallèle, et ainsi de garantir un enseignement en adéquation avec la réalité de la pratique. À ce jour, un seul pharmacien d'officine semble posséder le statut de maître de conférence universitaire en pratiques pharmaceutiques officinales et pharmacie clinique. Au-delà du souhait de voir arriver des pharmaciens d'officines rejoindre les bancs des facultés pour constituer un noyau dur, *via* un statut d'enseignant-chercheur, cela pourrait être une solution pour contrer la désaffection que rencontre actuellement la profession, et plus particulièrement la filière officine. Cette année en a été le grand témoin, avec plus de 1100 places laissées vacantes à l'entrée de la deuxième année des études pharmacie<sup>158</sup>. Plusieurs raisons sont en cause, notamment la réforme de l'entrée dans les études de santé, mais également le manque d'attractivité de la filière. Il est fort à parier que les nouvelles missions confiées aux pharmaciens d'officines puissent inciter les plus jeunes à rejoindre les rangs, et que la participation à des activités de recherche puisse redynamiser les officines. Ainsi, la création d'une nouvelle section au Conseil national universitaire (CNU), au même titre que les médecins généralistes, pourrait faire naître un nouveau statut, celui de PU-PO, autrement dit, professeur des universités-praticien officinal<sup>154,157,159</sup>.

L'atteinte de ces objectifs nécessite d'accompagner les pharmaciens d'officine pour suivre une thèse de troisième cycle. *De facto*, des laboratoires de recherche portant sur des thématiques en lien avec les problématiques rencontrées dans la pratique officinale devront se développer pour les accueillir et leur permettre de déployer des projets dans leur champ d'expertise. Bien que la recherche en soins primaires soit de plus en plus évoquée à travers le monde, il s'agit d'une thématique qui peine à se développer en France, mais dont sa pratique permettrait d'entrevoir de nouvelles perspectives<sup>160-162</sup>. Les soins primaires répondent à une grande majorité des besoins en santé, mais ne bénéficient que d'une faible fraction des moyens alloués à la recherche<sup>163,164</sup>. Ainsi, la majorité des soins dispensés en France échappe à toute évaluation rigoureuse, pouvant déboucher sur des données solides, elles-mêmes permettant une évolution des pratiques en soins primaires. Cette recherche permettrait en outre d'affirmer le rôle du pharmacien d'officine dans la recherche en soins primaires, mais aussi d'évaluer les pratiques actuelles et futures<sup>165,166</sup>.

## Conclusion

Ce travail de recherche, mené dans un contexte sanitaire particulier, n'a fait que renforcer l'intérêt porté à l'objectif initial, celui d'étudier et de promouvoir la prescription pharmaceutique. Une application concrète sera proposée à travers une recherche clinique cherchant à démontrer l'efficacité de l'application d'un protocole de dispensation à destination des femmes présentant des signes fonctionnels urinaires. Son déploiement sur tous les territoires permettrait de réduire les inégalités d'accès aux soins, tout en limitant un recours inapproprié aux services d'urgence. À cela, s'ajouterait une rapidité de prise en charge du fait d'une accessibilité sur de larges plages horaires, et sans rendez-vous. *In fine*, l'étude PharmaCyst' permettra d'évaluer un nouveau parcours de soins chez ces patientes. Les résultats de cette recherche pourront fournir des données solides sur lesquelles s'appuyer pour une éventuelle extension à l'ensemble du territoire français en dehors d'un exercice coordonné.

La dispensation protocolisée est un exemple de la prescription pharmaceutique telle qu'elle peut exister dans d'autres pays. Les premières études internationales révèlent des enjeux multiples quant à son utilisation. Aux enjeux de promotion de la santé, avec un accès aux soins facilité et un gain de temps médical, s'ajoute l'enjeu économique. Cette nouvelle modalité permettrait des économies pour le système de santé français, et donc d'améliorer son efficacité. Ces protocoles sont par ailleurs vécus comme catalyseurs pour l'évolution du rôle du pharmacien d'officine, passant de « simple » dispensateur, à celui de prescripteur.

Bien que le pharmacien d'officine semble compétent et prêt à s'engager dans de tels protocoles de dispensation, les conditions actuelles limitent son application. Un premier changement de législation, octroyant au pharmacien d'officine le rôle d'investigateur dans une recherche clinique, permettrait de gagner en données robustes dans le domaine de la recherche en soins primaires. Un second changement, autorisant une activité officinale en parallèle d'un poste de maître de conférences universitaire, permettrait d'assurer un enseignement de qualité, en totale adéquation avec la réalité du terrain. Ces deux pistes sont des éléments pouvant contribuer à redonner goût, aux actuels et futurs confrères, envers le métier de pharmacien.

## Bibliographie

1. LOI N° 2009-879 Du 21 Juillet 2009 Portant Réforme de l'hôpital et Relative Aux Patients, à La Santé et Aux Territoires; 2009. Accessed July 23, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFSCATA000020879477>
2. Accompagnement pharmaceutique des patients chroniques | ameli.fr | Pharmacien. Accessed September 8, 2022. <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques>
3. Bonnan D, Amouroux F, Aulois-Griot M. Le bilan partagé de médication: intérêt de la mise en place d'un nouveau service pharmaceutique dans la detection de problemes lies aux therapeutiques. *Ann Pharm Fr.* 2021;79(5):597-603. doi:10.1016/j.pharma.2021.02.009
4. Faton G, Drubay PA, Vergez G, Faure S. Impact of pharmacist-led shared medication reviews on adherence among polymedicated older patients: an observational retrospective French study. *J Am Pharm Assoc.* 2022;62(1):150-156.e1. doi:10.1016/j.japh.2021.08.022
5. Silva C, Ramalho C, Luz I, Monteiro J, Fresco P. Drug-related problems in institutionalized, polymedicated elderly patients: opportunities for pharmacist intervention. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(2):327-334. doi:10.1007/s11096-014-0063-2
6. Gudi SK, Kashyap A, Chhabra M, Rashid M, Tiwari KK. Impact of pharmacist-led home medicines review services on drug-related problems among the elderly population: a systematic review. *Epidemiol Health.* 2019;41:e2019020. doi:10.4178/epih.e2019020
7. Kallio SE, Kiiski A, Airaksinen MSA, et al. Community Pharmacists' Contribution to Medication Reviews for Older Adults: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(8):1613-1620. doi:10.1111/jgs.15416
8. Entretiens pharmaceutiques AVK: après 1 an, adhésion des pharmaciens et satisfaction des patients. VIDAL. Accessed September 8, 2022. <https://www.vidal.fr/actualites/14670-entretiens-pharmaceutiques-avk-apres-1-an-adhesion-des-pharmaciens-et-satisfaction-des-patients.html>
9. Bilans partagés de médication et entretiens pharmaceutiques, Les conseils de l'USPO pour valoriser nos compétences! USPO. Published January 19, 2018. Accessed September 8, 2022. <https://uspo.fr/bilans-partages-de-medications-et-entretiens-pharmaceutiques-les-conseils-de-luspo-pour-valoriser-nos-competences/>
10. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee. Accessed September 8, 2022. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291>
11. Qu'est-ce que l'exercice coordonné en équipe pluriprofessionnelle? Accessed August 7, 2022. <https://www.apmsl.fr/page/quest-ce-que-lexercice-coordonne-/>
12. Mesnier, T. Assurer le premier accès aux soins - Organiser les soins non programmés dans les territoires. Published online May 2018. Accessed December 27, 2018. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_snp\\_vf.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_snp_vf.pdf)
13. LOI N° 2019-774 Du 24 Juillet 2019 Relative à l'organisation et à La Transformation Du Système de Santé.; 2019. Accessed August 7, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/dossierlegislatif/JORFDOLE000038124322/>
14. Anguis M, Bergeat M, Pisarik J, et al. Quelle démographie récente et à venir pour les professions médicales et pharmaceutique? Published online 2021:74.
15. Expérimenter et innover pour mieux soigner - Ministère de la Santé et de la Prévention. Accessed September 8, 2022. [https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article-51-lfss-2018-innovations-organisationnelles-pour-la-transformation-du/article-51?TSPD\\_101\\_R0=087dc22938ab20008412926aee0bb2db02bda398d5d1839dc1d4e997753f07798ad75b3a6a7c4c1308e7dfeb4714300095f5b26a8be97dfc25be8c28a9a5b2c130ca206261c20b762bca032725d61f17c171e182bacee099c1e9f52b7c5f0f09](https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article-51-lfss-2018-innovations-organisationnelles-pour-la-transformation-du/article-51?TSPD_101_R0=087dc22938ab20008412926aee0bb2db02bda398d5d1839dc1d4e997753f07798ad75b3a6a7c4c1308e7dfeb4714300095f5b26a8be97dfc25be8c28a9a5b2c130ca206261c20b762bca032725d61f17c171e182bacee099c1e9f52b7c5f0f09)
16. Décret N° 2021-23 Du 12 Janvier 2021 Relatif Aux Conditions Dans Lesquelles Les Pharmaciens Peuvent Délivrer Des Médicaments Pour Certaines Pathologies.; 2021. Accessed August 7, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042963228>
17. Haute Autorité de santé. Procès Verbal - Séance Du Collège Délibératif, Mercredi 29 Janvier 2020.; 2020.

Accessed August 7, 2022. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/2020\\_01\\_29\\_pv\\_cd\\_vd\\_signe.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/2020_01_29_pv_cd_vd_signe.pdf)

18. Arrêté du 16 octobre 2020 modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans les territoires sortis de l'état d'urgence sanitaire et dans ceux où il a été prorogé - Légifrance. Accessed July 23, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042430864>

19. Décret n° 2021-248 du 4 mars 2021 modifiant les décrets n° 2020-1262 du 16 octobre 2020 et n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. Accessed March 7, 2021. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043216584>

20. *Arrêté Du 23 Mars 2020 Prescrivant Les Mesures d'organisation et de Fonctionnement Du Système de Santé Nécessaires Pour Faire Face à l'épidémie de Covid-19 Dans Le Cadre de l'état d'urgence Sanitaire.*; 2020. Accessed July 23, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000041746744/>

21. Piraux A, Cavillon M, Ramond-Roquin A, Faure S. Assessment of Satisfaction with Pharmacist-Administered COVID-19 Vaccinations in France: PharmaCoVax. *Vaccines*. 2022;10(3):440. doi:10.3390/vaccines10030440

22. IQVIA. COVID19: Suivi de la vaccination en officine. Accessed January 3, 2022. <https://iqvia.opendatasoft.com/pages/vaccination/>

23. Caisse nationale de l'Assurance Maladie. Données vaccination par catégorie d'injecteur, hors centres de vaccination et établissements de santé. Data vaccin Covid. Accessed October 6, 2021. <https://datavaccin-covid.ameli.fr/explore/dataset/donnees-de-vaccination-type-dinjecteur/>

24. Haute Autorité de santé. *Élargissement des compétences en matière de vaccination des infirmiers, des pharmaciens et des sages-femmes chez les adolescents de plus de 16 ans et les adultes.*; 2022. Accessed July 23, 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3312462/fr/elargissement-des-competences-en-matiere-de-vaccination-des-infirmiers-des-pharmaciens-et-des-sages-femmes-chez-les-adolescents-de-plus-de-16-ans-et-les-adultes](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3312462/fr/elargissement-des-competences-en-matiere-de-vaccination-des-infirmiers-des-pharmaciens-et-des-sages-femmes-chez-les-adolescents-de-plus-de-16-ans-et-les-adultes)

25. Haute Autorité de santé. *Élargissement des compétences en matière de vaccination des infirmiers, des pharmaciens et des sages-femmes chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans.*; 2022. Accessed July 23, 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3335030/fr/elargissement-des-competences-en-matiere-de-vaccination-des-infirmiers-des-pharmaciens-et-des-sages-femmes-chez-les-enfants-et-adolescents-de-moins-de-16-ans](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3335030/fr/elargissement-des-competences-en-matiere-de-vaccination-des-infirmiers-des-pharmaciens-et-des-sages-femmes-chez-les-enfants-et-adolescents-de-moins-de-16-ans)

26. *Arrêté Du 21 Avril 2022 Fixant La Liste et Les Conditions de Vaccinations Donnant Lieu à La Tarification d'honoraire Dû Au Pharmacien d'officine En Application Du 14° de l'article L. 162-16-1 Du Code de La Sécurité Sociale.*; 2022. Accessed July 23, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045638979>

27. Braun F, Tazarourte K, Leveneur A, Tortiget D, Deroche R. *Mission flash sur les urgences et les soins non programmés.*; 06/22:60. Accessed September 8, 2022. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_du\\_docteur\\_braun\\_-\\_mission\\_flash\\_sur\\_les\\_urgences\\_et\\_soins\\_non\\_programmes.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_du_docteur_braun_-_mission_flash_sur_les_urgences_et_soins_non_programmes.pdf)

28. Emmerton L, Marriott J, Bessell T, Nissen L, Dean L. Pharmacists and prescribing rights: Review of international developments. *J Pharm Pharm Sci*. 2005;8(2):217-225.

29. Cooper RJ, Bissell P, Ward P, et al. Further challenges to medical dominance? The case of nurse and pharmacist supplementary prescribing. *Health (N Y)*. 2012;16(2):115-133. doi:10.1177/1363459310364159

30. Dawoud D, Griffiths P, Maben J, Goodyer L, Greene R. Pharmacist supplementary prescribing: A step toward more independence? *Res Soc Adm Pharm*. 2011;7(3):246-256. doi:10.1016/j.sapharm.2010.05.002

31. Law MR, Ma T, Fisher J, Sketris IS. Independent pharmacist prescribing in Canada. *Can Pharm J CPJ*. 2012;145(1):17-23.e1. doi:10.3821/1913-701X-145.1.17

32. Stewart F, Caldwell G, Cassells K, Burton J, Watson A. Building capacity in primary care: the implementation of a novel 'Pharmacy First' scheme for the management of UTI, impetigo and COPD exacerbation. *Prim Health Care Res Dev*. 2018;19(6):531-541. doi:10.1017/S1463423617000925

33. Trottmann M, Telsler H. Cost effectiveness of a new collaborative primary health care service based in

Swiss community pharmacies. *Polynomics*. 2015;(201502):21.

34. Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Dray A, Grenet J, Corre AL. Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France. In: Lobel B, Soussy CJ, eds. *Les infections urinaires*. Monographies en urologie. Springer Paris; 2007:1-20. doi:10.1007/978-2-287-48617-3\_1

35. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary Tract Infection: Self-Reported Incidence and Associated Costs. *Ann Epidemiol*. 2000;10(8):509-515. doi:10.1016/S1047-2797(00)00072-7

36. PORTER H, CHOUTET P, PEYRAMOND D, SAIMOT AG, SOUSSY CJ, STAHL JP. Deuxième conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. *Médecine Mal Infect*. 1990;20(12):620-623. doi:10.1016/S0399-077X(05)80355-5

37. Letrilliart L, Supper I, Schuers M, et al. ECOGEN : étude des Éléments de la COnsultation en médecine GENérale. *Exercer*. 2014;25(114):10.

38. Le Conte P, Elkharrat D, Potel G. Prise en charge des infections urinaires communautaires dans les Service d'Accueil et d'Urgence Français. *Antibiotiques*. 2004;6(4):237-239. doi:10.1016/S1294-5501(04)94270-7

39. Haute autorité Santé. Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante de la femme. Published online November 2016. Accessed December 27, 2018. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm\\_cystite\\_aigue\\_cd-151116.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_cystite_aigue_cd-151116.pdf)

40. Bruyère F, Boiteux JP. Épidémiologie, diagnostic et traitement des cystites aiguës isolées ou récidivantes de l'adulte. *EMC - Urol*. 2011;4(3):1-11. doi:10.1016/S1762-0953(11)50629-6

41. Moulin B, Peraldi MN. *Néphrologie*. 7e éd. Ellipses; 2016.

42. Haute autorité Santé. Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. Published online July 2021. Accessed October 10, 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche\\_memo\\_cystite\\_durees\\_antibiotherapies\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_cystite_durees_antibiotherapies_.pdf)

43. Pateron D, Raphaël M, Trinh-Duc A. Cystite simple. In: *Méga-Guide Pratique des Urgences*. Elsevier; 2016:393-397. doi:10.1016/B978-2-294-74748-9.00051-8

44. Pearson G, Yuksel N, Card D, et al. An information paper on pharmacist prescribing within a health care facility. *Can J Hosp Pharm*. 2002;55(1):56-62.

45. Beahm NP, Smyth DJ, Tsuyuki RT. Outcomes of Urinary Tract Infection Management by Pharmacists (R<sub>x</sub> OUTMAP): A study of pharmacist prescribing and care in patients with uncomplicated urinary tract infections in the community. *Can Pharm J Rev Pharm Can*. 2018;151(5):305-314. doi:10.1177/1715163518781175

46. Sinkala F, Parsons R, Sunderland B, Hoti K, Czarniak P. A survey of the views and capabilities of community pharmacists in Western Australia regarding the rescheduling of selected oral antibiotics in a framework of pharmacist prescribing. *PeerJ*. 2018;6. doi:10.7717/peerj.4726

47. Ung E, Czarniak P, Sunderland B, Parsons R, Hoti K. Assessing pharmacists' readiness to prescribe oral antibiotics for limited infections using a case-vignette technique. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(1):61-69. doi:10.1007/s11096-016-0396-0

48. Erni P, von Overbeck J, Reich O, Ruggli M. netCare, a new collaborative primary health care service based in Swiss community pharmacies. *Res Soc Adm Pharm*. 2016;12(4):622-626. doi:10.1016/j.sapharm.2015.08.010

49. Famiyeh IM, McCarthy L. Pharmacist prescribing: A scoping review about the views and experiences of patients and the public. *Res Soc Adm Pharm*. 2017;13(1):1-16. doi:10.1016/j.sapharm.2016.01.002

50. Stewart DC, MacLure K, Bond CM, et al. Pharmacist prescribing in primary care: the views of patients across Great Britain who had experienced the service. *Int J Pharm Pract*. 2011;19(5):328-332. doi:10.1111/j.2042-7174.2011.00130.x

51. Mansell K, Bootsman N, Kuntz A, Taylor J. Evaluating pharmacist prescribing for minor ailments. *Int J Pharm Pract*. 2015;23(2):95-101. doi:10.1111/ijpp.12128

52. Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. *Health Technol Assess*. 2009;13(19). doi:10.3310/hta13190

53. Booth JL, Mullen AB, Thomson DA, et al. Antibiotic treatment of urinary tract infection by community



- pharmacists: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract.* 2013;63(609):e244-e249. doi:10.3399/bjgp13X665206
54. Lafont O. *Apothicaire & Pharmaciens: L'histoire d'une Conquête Scientifique.* John Libbey Eurotext; 2021.
55. Fialon C. Histoire des mots "Pharmacien" et "Apothicaire." *Rev Hist Pharm.* 1920;8(28):262-269. doi:10.3406/pharm.1920.1378
56. Lecointre. C'est la fin du pharmacien commerçant derrière sa caisse, place au pharmacien soignant bien dans sa blouse. *Whats Doc.* Published online March 9, 2022. Accessed August 20, 2022. <http://www.whatsupdoc-lemag.fr/article/cest-la-fin-du-pharmacien-commercant-derriere-sa-caisse-place-au-pharmacien-soignant-bien>
57. *Décret N° 2002-39 Du 9 Janvier 2002 Relatif à La Délivrance Aux Mineures Des Médicaments Ayant Pour but La Contraception d'urgence.*; 2002. Accessed September 8, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000005632081/#:~:text=La%20d%C3%A9livrance%20par%20le%20pharmacien,d%27utilisation%20de%20cette%20contraception.>
58. Sachdev G, Kliethermes MA, Vernon V, Leal S, Crabtree G. Current status of prescriptive authority by pharmacists in the United States. *JACCP J Am Coll Clin Pharm.* 2020;3(4):807-817. doi:10.1002/jac5.1245
59. Barry AR, Turgeon RD. The case for independent pharmacist prescribing. *Can Pharm J CPJ Rev Pharm Can RPC.* 2020;153(6):319-320. doi:10.1177/1715163520962462
60. M Mysak T, Clarke C, Corrigan S, et al. Prescribing by Pharmacists: Information Paper (2009). *Can J Hosp Pharm.* 2010;63(3). doi:10.4212/cjhp.v63i3.926
61. Abuzour AS, Lewis PJ, Tully MP. Practice makes perfect: A systematic review of the expertise development of pharmacist and nurse independent prescribers in the United Kingdom. *Res Soc Adm Pharm RSAP.* 2018;14(1):6-17. doi:10.1016/j.sapharm.2017.02.002
62. Zhou M, Desborough J, Parkinson A, Douglas K, McDonald D, Boom K. Barriers to pharmacist prescribing: a scoping review comparing the UK, New Zealand, Canadian and Australian experiences. *Int J Pharm Pract.* 2019;27(6):479-489. doi:<https://doi.org/10.1111/ijpp.12557>
63. Noblet T, Marriott J, Graham-Clarke E, Rushton A. Barriers to and facilitators of independent non-medical prescribing in clinical practice: a mixed-methods systematic review. *J Physiother.* 2017;63(4):221-234. doi:10.1016/j.jphys.2017.09.001
64. Graham-Clarke E, Rushton A, Noblet T, Marriott J. Facilitators and barriers to non-medical prescribing – A systematic review and thematic synthesis. *PLoS ONE.* 2018;13(4):e0196471. doi:10.1371/journal.pone.0196471
65. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8(1):19-32. doi:10.1080/1364557032000119616
66. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. A scoping review on the conduct and reporting of scoping reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2016;16:15. doi:10.1186/s12874-016-0116-4
67. Al Hamarneh YN, Johnston K, Marra CA, Tsuyuki RT. Pharmacist prescribing and care improves cardiovascular risk, but is it cost-effective? A cost-effectiveness analysis of the Rx EACH study. *Can Pharm J.* 2019;152(4):257-266. doi:10.1177/1715163519851822
68. Kim JJ, Tian AH, Pham L, et al. Economic evaluation of pharmacists prescribing for minor ailments in Ontario, Canada: a cost-minimization analysis. *Int J Pharm Pract.* 2021;29(3):228-234. doi:10.1093/ijpp/riab006
69. Lathia N, Sullivan K, Tam K, et al. Cost-minimization analysis of community pharmacy-based point-of-care testing for strep throat in 5 Canadian provinces. *Can Pharm J Ott.* 2018;151(5):322-331. doi:10.1177/1715163518790993
70. Rafferty E, Yaghoubi M, Taylor J, Farag M. Response to: Costs and savings associated with a pharmacists prescribing for minor ailments program in saskatchewan. *Cost Eff Resour Alloc.* 2018;16(1):1-4. doi:10.1186/s12962-018-0159-y
71. Pojskic N, MacKeigan L, Boon H, Austin Z. Initial perceptions of key stakeholders in Ontario regarding independent prescriptive authority for pharmacists. *Res Soc Adm Pharm.* 2014;10(2):341-354. doi:10.1016/j.sapharm.2013.05.008

72. Gauzit R, Castan B, Bonnet E, et al. Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. *Infect Dis Now*. 2021;51(2):114-139. doi:10.1016/j.idnow.2020.12.001
73. Bailey RR, Smith AH, Peddie BA, General P. Lomefloxacin compared with trimethoprim for the treatment of women with cystitis. *Int J Antimicrob Agents*. 1993;3(2):129-132. doi:10.1016/0924-8579(93)90024-y
74. Brumfitt W, Smith GW, Hamilton-Miller JM, Gargan RA. A clinical comparison between Macrodantin and trimethoprim for prophylaxis in women with recurrent urinary infections. *J Antimicrob Chemother*. 1985;16(1):111-120. doi:10.1093/jac/16.1.111
75. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1999;29(4):745-758. doi:10.1086/520427
76. Piraux A, Faure S, Naber KG, Alidjanov JF, Ramond-Roquin A. Changes in the management of urinary tract infections in women: impact of the new recommendations on antibiotic prescribing behavior in France, between 2014 and 2019. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):612. doi:10.1186/s12913-021-06653-4
77. Caisse nationale de l'assurance maladie. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes. Accessed July 21, 2020. /fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/
78. Piraux A, Hammoud R, Riou J, Lebdaï S, Faure S. Assessment of the Compliance of Cystitis Management According to French Recommendations through the Analysis of Prescriptions Collected in Community Pharmacies. *Antibiotics*. 2022;11(7):976. doi:10.3390/antibiotics11070976
79. Grigoryan L, Zoorob R, Wang H, Trautner BW. Low Concordance With Guidelines for Treatment of Acute Cystitis in Primary Care. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(4):ofv159. doi:10.1093/ofid/ofv159
80. Eric Grave. *Prise en charge des infections urinaires au service d'accueil des urgences du Centre hospitalier de Dunkerque selon les recommandations de la SPILF*. Université du droit et de la santé Lille 2; 2017. Accessed December 12, 2021. <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/d8d5ba46-02c5-4aaa-a7be-a6fe09d10ee>
81. Butler CC, Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Howard A, Palmer S. Antibiotic-resistant infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: outcomes for patients with E.coli UTIs. *Br J Gen Pract*. 2006;56(530):686-692.
82. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA*. 2016;315(17):1864-1873. doi:10.1001/jama.2016.4151
83. Buckel WR, Hersh AL, Pavia AT, Jones PS, Owen-Smith AA, Stenehjem E. Antimicrobial stewardship knowledge, attitudes, and practices among health care professionals at small community hospitals. *Hosp Pharm*. 2016;51(2):149-157. doi:10.1310/hpj5102-149
84. Romero LY, Lopez AH, Araujo DF, Lara MM, Marquez-Gomez I. Appropriateness of antibiotic prescribing in urinary tract infections in the emergency department of a tertiary hospital. *Eur J Hosp Pharm*. 2018;25(Suppl 1):A70-A71. doi:10.1136/ejhpharm-2018-eahpconf.154
85. Zatorski C, Zocchi M, Cosgrove SE, Rand C, Brooks G, May L. A single center observational study on emergency department clinician non-adherence to clinical practice guidelines for treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):638. doi:10.1186/s12879-016-1972-6
86. Hecker MT, Son AH, Murphy NN, et al. Impact of syndrome-specific antimicrobial stewardship interventions on use of and resistance to fluoroquinolones: An interrupted time series analysis. *Am J Infect Control*. 2019;47(8):869-875. doi:10.1016/j.ajic.2019.01.026
87. Bishop C, Yacoob Z, Knobloch MJ, Safdar N. Community pharmacy interventions to improve antibiotic stewardship and implications for pharmacy education: A narrative overview. *Res Soc Adm Pharm*. Published online September 26, 2018. doi:10.1016/j.sapharm.2018.09.017
88. Lam TT, Dang DA, Tran HH, et al. What are the most effective community-based antimicrobial stewardship interventions in low- and middle-income countries? A narrative review. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(5):1117-1129. doi:10.1093/jac/dkaa556
89. Haute Autorité de santé. *Guide "Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des*

médicaments” - Partie 2.; 2013. Accessed September 29, 2022. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/guide\\_ouils\\_securisation\\_autoevaluation\\_administration\\_medicaments\\_partie2\\_mettre\\_en\\_oeuvre.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/guide_ouils_securisation_autoevaluation_administration_medicaments_partie2_mettre_en_oeuvre.pdf)

90. Llor C, Rabanaque G, Lopez A, Cots JM. The adherence of GPs to guidelines for the diagnosis and treatment of lower urinary tract infections in women is poor. *Fam Pract*. 2011;28(3):294-299. doi:10.1093/fampra/cmq107

91. Grigoryan L, Nash S, Zoorob R, et al. Qualitative Analysis of Primary Care Provider Prescribing Decisions for Urinary Tract Infections. *Antibiotics*. 2019;8(2):84. doi:10.3390/antibiotics8020084

92. CEPIAS des Pays de la Loire. Medqual Ville. Répias - réseau de prévention des infections associées aux soins. Accessed September 8, 2022. <https://medqualville.antibioresistance.fr/resistances>

93. Rather IA, Kim BC, Bajpai VK, Park YH. Self-medication and antibiotic resistance: Crisis, current challenges, and prevention. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(4):808-812. doi:10.1016/j.sjbs.2017.01.004

94. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health*. 2015;109(7):309-318. doi:10.1179/2047773215Y.0000000030

95. Nadeem SF, Gohar UF, Tahir SF, et al. Antimicrobial resistance: more than 70 years of war between humans and bacteria. *Crit Rev Microbiol*. 2020;46(5):578-599. doi:10.1080/1040841X.2020.1813687

96. Aslam B, Wang W, Arshad MI, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1645-1658. doi:10.2147/IDR.S173867

97. World Health Organization, ed. *Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance*. World Health Organization; 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>

98. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014;14:13. doi:10.1186/1471-2334-14-13

99. KOT B. Antibiotic Resistance Among Uropathogenic Escherichia coli. *Pol J Microbiol*. 2019;68(4):403-415. doi:10.33073/pjm-2019-048

100. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10325):629-655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0

101. Septal Class A Penicillin-Binding Protein Activity and Id-Transpeptidases Mediate Selection of Colistin-Resistant Lipooligosaccharide-Deficient *Acinetobacter baumannii* | mBio. Accessed August 20, 2022. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.02185-20>

102. Arrêté du 6 mars 2020 relatif à l'autorisation du protocole de coopération «Prise en charge de la pollakiurie et de la brûlure mictionnelle chez la femme de 16 à 65 ans par l'infirmier diplômé d'Etat et le pharmacien d'officine dans le cadre d'une structure pluri-professionnelle». ; 2020. Accessed September 7, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041697967>

103. Association professionnelle des pharmaciens salariés du Québec. Conditions mineures et sans diagnostic. Published February 21, 2001. Accessed June 22, 2019. <https://appsq.org/wp-content/uploads/2021/02/Prescriptions-conditions-mineures-et-sans-diagnostic-Loi31-et-Loi41.pdf>

104. Beahm NP, Smyth DJ, Tsuyuki RT. Antimicrobial utilization and stewardship in patients with uncomplicated urinary tract infections managed by pharmacists in the community: A sub-study of the R<sub>x</sub> OUTMAP trial. *Off J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. 2021;6(3):205-212. doi:10.3138/jammi-2020-0047

105. National institute for health and clinical excellence. Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. Published online October 31, 2018. Accessed August 20, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng109>

106. Ministère de la santé et de la prévention. Exercice coordonné des soins de premier recours. Accessed September 29, 2022. <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/se-former-s-installer-exercer/l-exercice-coordonne-entre-professionnels-de-sante/article/l-exercice-coordonne>

107. Direction générale de l'offre de soins. Les programmes de recherche financés par le ministère et leurs appels à projets. Accessed August 21, 2022. <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/programmes-recherche>

108. Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhsudov SA, et al. The Acute Cystitis Symptom Score for Patient-Reported Outcome Assessment. *Urol Int*. 2016;97(4):402-409. doi:10.1159/000448591
109. Alidjanov JF, Naber KG, Pilatz A, et al. Additional assessment of Acute Cystitis Symptom Score questionnaire for patient-reported outcome measure in female patients with acute uncomplicated cystitis: part II. *World J Urol*. Published online September 23, 2019. doi:10.1007/s00345-019-02948-8
110. Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhsudov SA, et al. New Self-Reporting Questionnaire to Assess Urinary Tract Infections and Differential Diagnosis: Acute Cystitis Symptom Score. *Urol Int*. 2014;92(2):230-236. doi:10.1159/000356177
111. Alidjanov JF, Naber KG, Abdufattaev UA, Pilatz A, Wagenlehner FM. Reevaluation of the Acute Cystitis Symptom Score, a Self-Reporting Questionnaire. Part II. Patient-Reported Outcome Assessment. *Antibiotics*. 2018;7(2). doi:10.3390/antibiotics7020043
112. Ramond-Roquin A, Stewart M, Ryan BL, et al. The "Patient-centered coordination by a care team" questionnaire achieves satisfactory validity and reliability. *J Interprof Care*. 2019;33(5):558-569. doi:10.1080/13561820.2018.1554633
113. University Hospital, Angers. *Evaluation of the Effectiveness of the Application of a Protocol for the Management of Female Functional Urinary Signs in French Community Pharmacies*. clinicaltrials.gov; 2022. Accessed August 21, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05510128>
114. Sanyal C, Husereau DR, Beahm NP, Smyth D, Tsuyuki RT. Cost-effectiveness and budget impact of the management of uncomplicated urinary tract infection by community pharmacists. *BMC Health Serv Res*. 2019;19. doi:10.1186/s12913-019-4303-y
115. Wu JHC, Khalid F, Langford BJ, et al. Community pharmacist prescribing of antimicrobials: A systematic review from an antimicrobial stewardship perspective. *Can Pharm J CPJ*. 2021;154(3):179-192. doi:10.1177/1715163521999417
116. Stewart D, Jebara T, Cunningham S, Awaisu A, Pallivalapila A, MacLure K. Future perspectives on nonmedical prescribing. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(6):183-197. doi:10.1177/2042098617693546
117. Faruquee CF, Guirguis LM, Hughes CA, et al. Characterizing pharmacist prescribers in Alberta using cluster analysis. *J Pharm Health Serv Res*. 2019;10(1):5-12. doi:10.1111/jphs.12276
118. Faruquee CF, Guirguis LM. A scoping review of research on the prescribing practice of Canadian pharmacists. *Can Pharm J CPJ*. 2015;148(6):325-348. doi:10.1177/1715163515608399
119. Cooper R, Anderson C, Avery T, et al. Stakeholders' views of UK nurse and pharmacist supplementary prescribing. *J Health Serv Res Policy*. 2008;13(4):215-221. doi:10.1258/jhsrp.2008.008004
120. Makowsky MJ, Guirguis LM, Hughes CA, Sadowski CA, Yuksel N. Factors influencing pharmacists' adoption of prescribing: qualitative application of the diffusion of innovations theory. *Implement Sci IS*. 2013;8:109.
121. Isenor JE, Minard LV, Stewart SA, et al. Identification of the relationship between barriers and facilitators of pharmacist prescribing and self-reported prescribing activity using the theoretical domains framework. *Res Soc Adm Pharm RSAP*. 2018;14(8):784-791. doi:10.1016/j.sapharm.2017.10.004
122. Graham-Clarke E, Rushton A, Marriott J. A Delphi study to explore and gain consensus regarding the most important barriers and facilitators affecting physiotherapist and pharmacist non-medical prescribing. *PLoS ONE*. 2021;16(2 February). doi:10.1371/journal.pone.0246273
123. Gomez AM, McCullough C, Fadda R, et al. Facilitators and barriers to implementing pharmacist-prescribed hormonal contraception in California independent pharmacies. *Women Health*. 2020;60(3):249-259. doi:10.1080/03630242.2019.1635561
124. Jebara T, Cunningham S, MacLure K, et al. Key stakeholders' views on the potential implementation of pharmacist prescribing: A qualitative investigation. *Res Soc Adm Pharm*. 2020;16(3):405-414. doi:10.1016/j.sapharm.2019.06.009
125. Henrich N, Joshi P, Grindrod K, Lynd L, Marra C. Family Physicians' Perceptions of Pharmacy Adaptation Services in British Columbia. *Can Pharm J Rev Pharm Can*. 2011;144(4):172-178. doi:10.3821/1913-701X-144.4.172
126. Hatah E, Braund R, Duffull S, Tordoff J. General practitioners' perceptions of pharmacists' new services

in New Zealand. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(2):364-373. doi:10.1007/s11096-012-9617-3

127. Blenkinsopp A, Tann J, Evans A, Grime J. Opportunity or threat? General practitioner perceptions of pharmacist prescribing. *Int J Pharm Pract*. 2008;16(1):29-34. doi:10.1211/ijpp.16.1.0006

128. Weiss MC, Sutton J. The changing nature of prescribing: pharmacists as prescribers and challenges to medical dominance. *Sociol Health Illn*. 2009;31(3):406-421. doi:10.1111/j.1467-9566.2008.01142.x

129. Edwards J, Coward M, Carey N. Barriers and facilitators to implementation of non-medical independent prescribing in primary care in the UK: a qualitative systematic review. *BMJ Open*. 2022;12(6):e052227. doi:10.1136/bmjopen-2021-052227

130. Lane K, Bond C, Wright D, et al. "Everyone needs to understand each other's systems": Stakeholder views on the acceptability and viability of a Pharmacist Independent Prescriber role in care homes for older people in the UK. *Health Soc Care Community*. 2020;28(5):1479-1487. doi:10.1111/hsc.12970

131. Inch J, Notman F, Bond CM, et al. The Care Home Independent Prescribing Pharmacist Study (CHIPPS)- a nonrandomised feasibility study of independent pharmacist prescribing in care homes. *Pilot Feasibility Stud*. 2019;5(1). doi:10.1186/s40814-019-0465-y

132. Boreham N, Coull AF, Murray ID, Turner-Halliday F, Watterson AE. Education programmes preparing independent prescribers in Scotland: An evaluation. *Nurse Educ Today*. 2013;33(4):321-326. doi:10.1016/j.nedt.2013.01.018

133. Courtenay M, Rowbotham S, Lim R, Peters S, Yates K, Chater A. Examining influences on antibiotic prescribing by nurse and pharmacist prescribers: A qualitative study using the Theoretical Domains Framework and COM-B. *BMJ Open*. 2019;9(6). doi:10.1136/bmjopen-2019-029177

134. Maddox C, Halsall D, Hall J, Tully MP. Factors influencing nurse and pharmacist willingness to take or not take responsibility for non-medical prescribing. *Res Soc Adm Pharm*. 2016;12(1):41-55. doi:10.1016/j.sapharm.2015.04.001

135. Cousins R, Donnell C. Nurse prescribing in general practice: a qualitative study of job satisfaction and work-related stress. *Fam Pract*. 2012;29(2):223-227. doi:10.1093/fampra/cmr077

136. Daughtry J, Hayter M. A qualitative study of practice nurses' prescribing experiences. *Pract Nurs*. 2010;21(6):310-314. doi:10.12968/pnur.2010.21.6.48329

137. Hill DR, Conroy S, Brown RC, Burt GA, Campbell D. Stakeholder views on pharmacist prescribing in addiction services in NHS Lanarkshire. *J Subst Use*. 2014;19(1-2):56-67. doi:10.3109/14659891.2012.734540

138. Crown J. *Review of Prescribing, Supply & Administration of Medicines. A Report on the Supply and Administration of Medicines under Group Protocols*. Department of Health London; 1998. Accessed September 2, 2022. [https://www.sehd.scot.nhs.uk/mels/1998\\_29.pdf](https://www.sehd.scot.nhs.uk/mels/1998_29.pdf)

139. Crown J. *Review of Prescribing, Supply & Administration of Medicines. Final Report*. Department of Health London; 1999. <https://www.publichealth.hscni.net/sites/default/files/directorates/files/Review%20of%20prescribing,%20supply%20and%20administration%20of%20medicines.pdf>

140. Tonna AP, Stewart D, West B, McCaig D. Pharmacist prescribing in the UK – a literature review of current practice and research. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(6):545-556. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00867.x

141. *Décret N° 2021-685 Du 28 Mai 2021 Relatif Au Pharmacien Correspondant.*; 2021. Accessed September 24, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043558014#:~:text=«%20La%20prescription%20médicale%20comporte%20une,tout%20ou%20partie%20des%20traitements.>

142. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. *Consultation on Proposals to Introduce Independent Prescribing by Pharmacists.*; 2005. Accessed September 24, 2022. <https://www.sehd.scot.nhs.uk/publications/mlx320.pdf>

143. Praities N. Pharmacist independent prescribing pilots will begin across England from 2023. *Pharm J*. 2022;309(7964). doi:10.1211/PJ.2022.1.153959

144. Arrêté du 6 mars 2020 relatif à l'autorisation du protocole de coopération «Prise en charge de la

pollakiurie et de la brûlure mictionnelle chez la femme de 16 à 65 ans par l'infirmier diplômé d'Etat et le pharmacien d'officine dans le cadre d'une structure pluri-professionnelle» - Légifrance. Accessed September 7, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041697967>

145. Kaiser L, Conrad S, Neugebauer EAM, Pietsch B, Pieper D. Interprofessional collaboration and patient-reported outcomes in inpatient care: a systematic review. *Syst Rev.* 2022;11(1):169. doi:10.1186/s13643-022-02027-x

146. Nurchis MC, Sessa G, Pascucci D, Sassano M, Lombi L, Damiani G. Interprofessional Collaboration and Diabetes Management in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis of Patient-Reported Outcomes. *J Pers Med.* 2022;12(4):643. doi:10.3390/jpm12040643

147. Reeves S, Perrier L, Goldman J, Freeth D, Zwarenstein M. Interprofessional education: effects on professional practice and healthcare outcomes (update). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3):CD002213. doi:10.1002/14651858.CD002213.pub3

148. Reeves S, Pelone F, Harrison R, Goldman J, Zwarenstein M. Interprofessional collaboration to improve professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD000072. doi:10.1002/14651858.CD000072.pub3

149. *Projet de Loi N° 41 (2011, Chapitre 37) - Loi Modifiant La Loi Sur La Pharmacie.*; 2011. Accessed September 12, 2022. <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=5&file=2011C37F.PDF>

150. *LOI N° 2017-1836 Du 30 Décembre 2017 de Financement de La Sécurité Sociale Pour 2018 - Article 51.*; 2017. Accessed December 27, 2018. [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000036339172](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000036339172)

151. *LOI N° 2012-300 Du 5 Mars 2012 Relative Aux Recherches Impliquant La Personne Humaine.*; 2012. Accessed August 21, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025441587>

152. FLUCKIGER L. *Projet Pharmacyst - Questions démarches pour étude en officines.* Published online July 8, 2020.

153. Article R4021-4 - Code de la santé publique - Légifrance. Accessed September 21, 2022. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038395109/2019-04-20](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038395109/2019-04-20)

154. *Décret N° 2008-744 Du 28 Juillet 2008 Portant Dispositions Relatives Aux Personnels Enseignants Des Universités, Titulaires et Non Titulaires de Médecine Générale.*; 2008. Accessed September 17, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019267080/#:~:text=Décret%20n°%202008-744,titulaires%20de%20médecine%20générale%20-%20Légifrance>

155. Les enseignants de Médecine Générale. Accessed September 17, 2022. [https://www.cnge.fr/les\\_enseignants/les\\_enseignants\\_de\\_medecine\\_generale/](https://www.cnge.fr/les_enseignants/les_enseignants_de_medecine_generale/)

156. *Décret N°85-733 Du 17 Juillet 1985 Relatif Aux Maîtres de Conférences et Professeurs Des Universités Associés Ou Invités.*; 1985. Accessed September 24, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000689012/#:~:text=Les%20enseignants%20à%20temps%20plein,activité%20professionnelle%20d%27agent%20public.&text=Les%20maîtres%20de%20conférences%20associés,ni%20supérieure%20à%20trois%20ans>

157. *Chapitre II: Les Enseignants-Chercheurs, Les Enseignants et Les Chercheurs (Articles L952-1 à L952-24) - Légifrance.* Accessed September 24, 2022. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006071191/LEGISCTA000006166733/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006071191/LEGISCTA000006166733/)

158. figaro le. Études de pharmacie: près d'un tiers des places sont vacantes en deuxième année. *Le Figaro Etudiant.* Accessed September 24, 2022. [https://etudiant.lefigaro.fr/article/etudes-de-pharmacie-pres-d-un-tiers-des-places-sont-vacantes-en-deuxieme-annee\\_724b3e32-3981-11ed-9e4a-5a6c94bbcfdd/](https://etudiant.lefigaro.fr/article/etudes-de-pharmacie-pres-d-un-tiers-des-places-sont-vacantes-en-deuxieme-annee_724b3e32-3981-11ed-9e4a-5a6c94bbcfdd/)

159. *Décret N°92-70 Du 16 Janvier 1992 Relatif Au Conseil National Des Universités.*; 1992. Accessed September 24, 2022. [https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000344860/#:~:text=\(Article%201\),-Article%201&text=Le%20Conseil%20national%20des%20universités,et%20des%20maîtres%20de%20conférences](https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000344860/#:~:text=(Article%201),-Article%201&text=Le%20Conseil%20national%20des%20universités,et%20des%20maîtres%20de%20conférences)

160. Awaisu A, Alsalmiy N. Pharmacists' involvement in and attitudes toward pharmacy practice research: A systematic review of the literature. *Res Soc Adm Pharm.* 2015;11(6):725-748.

doi:10.1016/j.sapharm.2014.12.008

161. Joseph T, Hale GM, Eltaki SM, et al. Integration Strategies of Pharmacists in Primary Care-Based Accountable Care Organizations: A Report from the Accountable Care Organization Research Network, Services, and Education. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(5):541-548. doi:10.18553/jmcp.2017.23.5.541

162. Ferrand Devouge E, Biard M, Beuzeboc J, Tivolacci MP, Schuers M. Motivations and willingness of general practitioners in France to participate in primary care research as investigators. *Fam Pract*. 2019;36(5):552-559. doi:10.1093/fampra/cmy126

163. White KL, Williams TF, Greenberg BG. The ecology of medical care. *N Engl J Med*. 1961;265:885-892. doi:10.1056/NEJM196111022651805

164. Green LA, Fryer GE, Yawn BP, Lanier D, Dovey SM. The ecology of medical care revisited. *N Engl J Med*. 2001;344(26):2021-2025. doi:10.1056/NEJM200106283442611

165. Miller MJ, Pammett RT. A scoping review of research on Canadian team-based primary care pharmacists. *Int J Pharm Pract*. 2021;29(2):106-115. doi:10.1093/ijpp/riaa021

166. Kuipers E, Wensing M, De Smet PAGM, Teichert M. Barriers and facilitators for community pharmacists' participation in pharmacy practice research: a survey. *Int J Pharm Pract*. 2019;27(4):399-402. doi:10.1111/ijpp.12522

**Titre : Introduction de la prescription pharmaceutique : étude de la dispensation sous protocole dans la prise en charge de la cystite simple de la femme en France**

**Mots clés :** prescription pharmaceutique ; dispensation protocolisée ; cystite ; pharmacien ; nouvelles missions.

**Résumé :** En France comme ailleurs, les missions attribuées au pharmacien d'officine sont en plein essor ; en témoigne un changement de paradigme, passant du pharmacien dispensateur au pharmacien prescripteur.

L'objectif de ce travail de recherche consiste à aborder la prescription pharmaceutique, à travers l'exemple de la dispensation protocolisée dans la prise en charge de la cystite simple de la femme. Cette affection bénigne a été retenue du fait de sa prévalence, et la forte demande exprimée par les patientes à l'égard des pharmaciens. L'analyse de sa prise en charge actuelle révèle des manquements dans le respect des recommandations en vigueur, pouvant contribuer à une antibiorésistance.

Un examen de la portée a permis de dresser un état des lieux du déploiement de la prescription pharmaceutique à l'international. Efficacité et efficacité ont été observées, mais uniquement au Canada et au Royaume-Uni.

L'étude clinique PharmaCyst' tentera d'évaluer l'efficacité de la prise en charge, par le pharmacien d'officine, des femmes âgées de 18 à 65 ans, présentant des signes fonctionnels urinaire. Cette étude conduite sur le territoire régional des Pays-de-la-Loire, s'appuiera sur un protocole de dispensation et débouchera sur la dispensation d'un antibiotique sans prescription médicale. Le critère de jugement principal sera l'évolution de l'intensité des symptômes des patientes à 3 jours de la prise en charge, évalué par l'*Acute cystitis symptom score*. Ce score est déjà validé sur le plan international, sa traduction française ainsi que sa validation linguistique ont été menées durant ce travail de thèse.

Accorder aux pharmaciens d'officine la possibilité de conduire des études cliniques, mais également de mener une activité officinale en parallèle d'un enseignement universitaire, sont des moyens d'améliorer, à terme, l'efficacité du système de santé français.

**Title: Introduction of pharmaceutical prescribing: a study of protocol dispensing in the management of uncomplicated cystitis in women in France**

**Keywords:** pharmaceutical prescription; dispensing under protocol; cystitis; pharmacist; new missions.

**Abstract:** In France, as in other countries, the missions assigned to the community pharmacist are expanding rapidly; this is reflected in a paradigm shift from dispensing pharmacist to prescribing pharmacist. The objective of this research is to examine pharmaceutical prescribing, through the example of dispensing under protocol in the management of simple cystitis in women. This minor condition was chosen because of its prevalence and the large demand expressed by patients towards pharmacists. An analysis of its current management reveals a lack of compliance with current recommendations, which may lead to antibiotic resistance.

A scoping review provided an overview of the deployment of pharmaceutical prescribing internationally. Effectiveness and efficiency were observed, but only in Canada and the United Kingdom.

The PharmaCyst' study will try to evaluate the efficacy of the management, by the community pharmacist, of women aged 18 to 65 years, with urinary functional signs. This study, conducted in the Loire region, France, will be based on a protocol of dispensing and will result in the dispensing of an antibiotic without a medical prescription. The primary outcome will be the change in symptom intensity of the patients at 3 days of treatment, assessed by the Acute Cystitis Symptom Score. This score is already internationally validated, and its French translation and linguistic validation were conducted during this work.

Giving community pharmacists the possibility to conduct clinical studies, but also to carry out a community activity alongside university teaching, are ways to improve the efficiency of the French health system in the long term.