

Évaluation du **Plan national** pour préserver l'efficacité des **antibiotiques** 2007 - 2010

Collection
Évaluation

Février 2010

ÉVALUATION DU PLAN POUR
PRÉSERVER L'EFFICACITÉ DES
ANTIBIOTIQUES 2007-2010

Sommaire

Composition du groupe de travail.....	4
Synthèse.....	5
Saisine du directeur Général de la Santé.....	8
Introduction.....	9
Le plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010.....	11
Evaluation du plan et de son impact.....	13
La consommation d'antibiotiques en France de 2000 à 2009.....	14
La résistance aux antibiotiques en France de 2000 à 2008.....	16
Une recherche de nouveaux antibiotiques marginale voire inexistante.....	21
Que peut-on attendre d'un plan de préservation de l'efficacité des antibiotiques en termes d'impact sur la résistance ?.....	22
▶ Forces/avantages du 2 nd plan.....	24
▶ Faiblesses/inconvénients du 2 nd plan : facteurs internes.....	28
▶ Opportunités : facteurs externes qui renforcent l'utilité du plan.....	34
▶ Menaces : facteurs externes au plan.....	38
Qualité des actions menées et leur pertinence.....	40
Visibilité institutionnelle (fiches 4 et 20 du plan).....	40
Formation des professionnels de santé (fiches 1, 2 et 6).....	40
Formation initiale.....	41
Formation médicale continue.....	41
Evaluation des pratiques professionnelles.....	43
Mise à disposition d'outils d'aide à la prescription des antibiotiques pour les professionnels de santé et amélioration du diagnostic (fiches 3 et 5).....	43
Action vers le grand public et les professionnels de la petite enfance (fiches 7, 8 et 9).....	45
Les campagnes et leur déclinaison.....	46
La communication en direction des professionnels de la petite enfance.....	49
Le projet européen e-bug.....	50
Articulation avec la gestion plus globale du risque infectieux (fiches 10, 12 et 13).....	51
Etablissements de santé (fiches 14 et 15).....	52
Systèmes d'information (fiches 16 et 17).....	54
Recherche (fiches 21 et 22).....	55

Propositions d'amélioration pour l'avenir	57
Bibliographie.....	64
Annexe I : intérêts déclarés par les membres du comité d'évaluation	66
Annexe II : Personnalités auditionnées	67
Annexe III : Impact et suite à donner aux actions du plan 2007-2010	69
Pratiques médicales	69
Action vers le grand public et les professionnels de la petite enfance	71
Intégration de la politique antibiotiques dans une gestion plus globale du risque infectieux et médicamenteux.....	72
Déclinaison dans les établissements de santé.....	73
Systèmes d'information.....	76
Recherche.....	77
Annexe IV : Activités européennes	79

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Comité d'évaluation :

- Pierre-Yves Boelle, épidémiologiste, INSERM, Paris 6
- Geneviève Harrous-Paicheler, sociologue, CNRS, Villejuif
- Catherine Le Galès, membre du collège du HCSP, co-présidente
- Pierre Lombrail, médecin de santé publique, Nantes
- Christian Michelet, infectiologue, Rennes, co-président
- Vincent Renard, médecin généraliste enseignant, Paris Est Créteil
- Fernand Sauer, membre du collège du HCSP

Les membres du comité d'évaluation ont rempli une déclaration publique d'intérêt. La liste des intérêts signalés au HCSP est publiée en annexe.

Experts étrangers associés :

- Stephan Harbarth, épidémiologiste et infectiologue, Hôpitaux Universitaires de Genève
- Herman Goossens, microbiologiste, Hôpital Universitaire d'Anvers

Secrétariat général du HCSP :

- Béatrice Tran, chargée de mission
- Elise Anger, stagiaire

Le comité d'évaluation a travaillé dans le cadre du mandat établi par le président du HCSP.

Un compte-rendu de la mise en place et des orientations méthodologiques retenues par le comité d'évaluation a été présenté au collège du HCSP le 9 Juillet 2010.

Le HCSP a présenté ses premières conclusions à la DGS dans le cadre de la journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques ainsi qu'au comité de suivi du plan antibiotique lors de sa réunion plénière le 25 novembre 2010.

Une présentation des conclusions du comité d'évaluation a été faite au collège du HCSP le 9 décembre 2010.

Le rapport final a été soumis pour validation au président du HCSP le 3 février 2011 puis adressé au ministre chargé de la santé. Il a été rendu public via le site internet du HCSP.

SYNTHESE

En France, la consommation globale d'antibiotiques a diminué entre 2000 et 2008 mais augmenté en 2009. Bien que la politique française de préservation de l'efficacité des antibiotiques soit considérée comme exemplaire en Europe, la consommation française reste en milieu ambulatoire l'une des plus élevées d'Europe. L'évolution de la résistance aux antibiotiques, en France, est contrastée selon les espèces bactériennes et les classes d'antibiotiques. Il est très probable que certaines modifications de l'écologie bactérienne vers moins de résistance soient attribuables aux plans de préservation de l'efficacité des antibiotiques engagés depuis 2001.

En octobre 2010, la ministre de la santé a demandé au comité de suivi du plan « de proposer, sans attendre la publication du 3^{ème} plan, des actions pouvant être appliquées immédiatement » devant une ré-augmentation de la consommation des antibiotiques et l'apparition de nouvelles bactéries multirésistantes à la quasi totalité des antibiotiques existants. Ceci répond, de fait, à la question de l'opportunité d'un 3^{ème} plan et rejoint le consensus exprimé publiquement par les experts auprès de la DGS.

L'accélération de l'agenda ministériel a incité le HCSP à terminer ses travaux aussi rapidement que possible. De premières constatations et recommandations ont été présentées au comité de suivi du plan en présence de la DGS à la fin du mois de novembre 2010. Elles ont été ensuite finalisées et organisées selon 5 principes et autant de recommandations.

Principe 1 : Construire et mettre en œuvre un 3^{ème} plan avec tous les acteurs

Les médecins libéraux et en particulier les médecins généralistes sont peu associés aux travaux du comité de suivi du plan alors qu'ils sont les premiers prescripteurs. Il est essentiel que l'implication de ces professionnels et des personnes qui les consultent soit assurée par leur participation dès la conception du plan.

Principe 2: Construire et mettre en œuvre un 3^{ème} plan à partir d'une analyse stratégique partagée par tous les acteurs et fondée sur des données probantes

Les résultats obtenus sont réels mais fragiles ou partiels et les ressources sont limitées. Une approche fondée sur les meilleures données disponibles (issues de la recherche et des pratiques) est donc indispensable. Elle devrait également déterminer ce qui empêche les changements souhaités de se concrétiser et repérer les opportunités.

Principe 3 : Un 3^{ème} plan dont les objectifs et les moyens doivent être réconciliés

Il serait souhaitable de recenser le plus précocement possible les moyens qui pourraient être alloués au 3^{ème} plan pour que les objectifs poursuivis et les fonds disponibles soient cohérents, les financements ciblés sur des actions précises et attribués pour atteindre la meilleure efficacité.

Principe 4 : Un 3^{ème} plan piloté par la DGS dès sa conception

En s'appuyant sur les travaux de comités d'experts, de groupes ad hoc mais aussi des agences et des autres organismes pertinents, la DGS doit rester maître des orientations politiques et de leur déclinaisons qui, après décision ministérielle, constitueront la politique de santé. Les différents

acteurs devraient s'inscrire explicitement dans le cadre fourni par ce pilotage et décliner les actions décidées de manière collaborative. Une fois le plan adopté, le rôle de la DGS, au-delà des aspects réglementaires et légaux qui sont de son ressort, devrait être principalement un rôle d'animation, de communication et de suivi de la mise en œuvre du plan.

Principe 5 : Un 3^{ème} plan qui inclue un dispositif d'évaluation permettant un pilotage au cours de son déploiement

Pour optimiser le plan de préservation de l'efficacité des antibiotiques, la DGS devrait produire un rapport d'activité annuel permettant de savoir quelles sont les actions en cours, par qui, où et avec quels financements... mais aussi d'analyser les freins et les succès et de proposer les ajustements nécessaires.

Recommandation 1 : un 3^{ème} plan qui combine sécurité sanitaire et santé publique

Les cas de résistance les plus difficiles sont repérés et traités à l'hôpital. Ils doivent donc faire l'objet d'une attention privilégiée. Cependant, préserver l'efficacité des antibiotiques demande avant tout de promouvoir le bon usage de ces médicaments qui, dans leur grande majorité, sont prescrits par les médecins généralistes en ambulatoire.

Recommandation 2 : un 3^{ème} plan resserré

Le 3^{ème} plan devrait se focaliser sur quelques thèmes fédérateurs et donc, sur la base des principes précédents, ne retenir qu'un nombre limité de priorités, avec pour chacune, quelques actions soigneusement définies et précisément décrites pour lesquelles les relais opérationnels et les moyens de mise en œuvre ont été identifiés et sont disponibles.

Recommandation 3 : compléter le système d'information actuel pour en faire un véritable outil d'évaluation du bon usage

Un travail important a été réalisé en matière de recueil d'informations. Un certain nombre d'améliorations sont néanmoins souhaitables pour disposer d'une meilleure information sur l'évolution des résistances en ville et sur les disparités régionales mais aussi pour rendre l'organisation de la surveillance plus efficace et permettre un véritable suivi et pilotage du plan. Le développement de systèmes d'information au service des professionnels est une autre ligne d'amélioration souhaitable.

Recommandation 4 : Maintenir des actions coordonnées sur les prescripteurs et les consommateurs pour changer les comportements en prenant appui sur les sciences humaines et sociales, les recherches en gestion et sur les services de santé

Le développement des recherches en sciences humaines et sociales, en gestion et sur les services de santé est à encourager pour identifier des actions efficaces et que les acteurs de terrain s'approprient. De même, promouvoir ces axes pour la recherche émergente en médecine générale constitue une piste prometteuse.

Recommandation 5 : Identifier les éléments structurant le système de santé français qu'il serait pertinent d'« actionner »

► 1 - La politique du médicament

Il est souhaitable qu'une approche dynamique des instruments de la politique du médicament soit adoptée. Il s'agit, en particulier, de la réglementation pharmaceutique, des systèmes d'alerte et de surveillance des effets indésirables, du recoupement des données de l'Assurance Maladie et des processus existants en cas de volume de prescription d'un médicament supérieur aux

volumes attendus lors de son admission au remboursement, mais aussi des mesures de soutien à la recherche pharmaceutique (actions européennes concertées). Une coordination étroite des diverses organisations compétentes pour le bon usage des antibiotiques est à encourager.

► 2 - La formation médicale

En matière de formation initiale, les actions devraient s'inscrire dans un objectif de formation plus général à la prescription et à la non-prescription des médicaments. Pour assurer l'efficacité d'actions de formation post-universitaire, la DGS devrait tenir compte des déterminants du choix des professionnels. Elle pourrait aussi prioriser des actions en s'appuyant sur la fédération française d'infectiologie, les sociétés scientifiques de médecine générale et les associations de formation professionnelles libérales, notamment généralistes.

► 3 - la régionalisation de la politique et du système de santé

Les agences régionales de santé (ARS), devraient gérer la mise en œuvre des actions prévues dans le cadre du 3^{ème} plan. Du fait des variations régionales, tant en termes de consommation d'antibiotiques que de résistance, il serait approprié que chaque ARS établisse un programme de travail cohérent avec le plan national, mais adapté à la situation régionale. Cette structuration permettrait également d'organiser, de façon mutualisée, la réponse de proximité aux prescripteurs, les besoins d'expertise, de veille épidémiologique et de coordination. Cette délégation aux ARS devrait évidemment s'accompagner d'un pilotage étroit par la DGS.

SAISINE DU DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE



Ministère de la Santé et des sports

Direction générale de la Santé

Sous-Direction Prévention des risques infectieux

Bureau infections et autres risques liés aux soins

DGS - RI3

Personne chargée du dossier : Jean-Michel AZANOWSKY

Fax : 01 40 56 78 00

Mail : jean-michel.azanowsky@sante.gouv.fr

N° chrono :

166

Paris le 15 AVR 2010

Le Directeur général de la santé
à
Monsieur le Président du
Haut conseil de la santé publique

Objet : saisine du Haut Conseil de Santé Publique en vue de l'évaluation du Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010

Le Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010 a été mis en place pour poursuivre les actions déjà engagées et mettre en œuvre celles qui n'ont pas pu l'être au cours du plan de 2001. Il a pour objectif de restreindre autant que possible l'apparition et la diffusion des résistances bactériennes, ce qui passe notamment par la diminution de l'exposition de la population aux antibiotiques. Il s'organise autour de 7 axes, eux-mêmes déclinés en 22 fiches qui décrivent plus précisément les actions à réaliser.

Ce plan vient à échéance en décembre 2010 et je souhaite vous en confier l'évaluation. Celle-ci devrait permettre :

- de faire l'évaluation du plan et de son impact,
- d'apprécier la qualité des actions menées et leur pertinence,
- de faire toute proposition d'amélioration pour l'avenir.

Le Comité de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques élabore actuellement un bilan des actions menées. Il sera validé par le comité en juillet et vous sera transmis aussitôt.

En termes de calendrier, il serait souhaitable que cette évaluation soit menée pour la fin du mois de novembre 2010, en vue de permettre d'enchaîner sur un nouveau Plan début 2011.

Si vous le souhaitez, vous pourriez exposer les premiers éléments de cette évaluation lors de la journée du 18 novembre 2010 que mes services organisent à l'occasion de la 3^{ème} journée européenne consacrée au bon usage des antibiotiques.

Je vous remercie de votre collaboration et mes services restent à votre disposition pour tout élément complémentaire.

Le Directeur Général de la Santé,

Pr Didier HOUSSIN

INTRODUCTION

La forte consommation française d'antibiotiques nécessite une réflexion approfondie sur ses déterminants et les leviers d'action qui permettraient à la France de réduire une consommation considérée par tous les acteurs du système de santé comme trop élevée et non justifiée eu égard à la situation sanitaire. Cette réflexion ne peut faire abstraction de certaines des caractéristiques sociales et culturelles qui ont structuré le système de santé français et notamment la profession médicale.

La prescription des antibiotiques s'inscrit en France dans un contexte socioculturel qui peut expliquer (mais non justifier) un comportement conduisant à ce que le pays reste à des niveaux élevés de prescription par rapport au reste de l'Europe. Ces éléments structurels doivent être pris en compte dans la réflexion.

Depuis l'époque contemporaine, les pouvoirs publics en France ont pris en compte la santé à travers un prisme curatif bio médical. Cette tendance a été largement accentuée du fait des succès de la médecine dans les cinquante dernières années.

Historiquement, l'assurance-maladie s'est installée dans le paysage français en rendant solvable la demande de soins au moment où les techniques médicales se développaient et où la thérapeutique connaissait un formidable essor. C'est de manière contemporaine qu'ont fait irruption les antibiotiques, révolution dans le traitement des maladies infectieuses par la réduction considérable qu'ils ont produite, de la mortalité des infections bactériennes et de leurs séquelles.

Leur efficacité leur attribuant une représentation magique pour la population comme pour les médecins, couplée au développement de l'accès aux soins et du recours à la médecine technicienne, a inscrit de manière durable une alliance entre médecins et patients pour faire des antibiotiques un objet transactionnel de la prise en charge de l'ensemble des maladies infectieuses.

Dans les pays anglo-saxons, des déterminants sociaux et environnementaux de l'état de santé ont été pris en compte dans les politiques publiques. En Europe du Nord, où la prescription des médicaments et notamment des antibiotiques, est nettement plus faible qu'en France, s'est construite une vision de la santé à partir d'une logique hygiéniste et de santé publique. A contrario, la logique de la médecine curative et du recours aux soins a constitué la vision prédominante de la santé partagée en France jusqu'à maintenant par les tutelles et le corps médical.

De surcroît, la construction sociologique du corps médical s'est faite dans notre pays en opposition au système de protection sociale. Les acteurs du secteur ambulatoire et à exercice libéral, restent ainsi très marqués par une grande défiance par rapport à une logique de santé publique, et à une action synergique avec les institutions publiques, a fortiori quand elle est portée par ces dernières.

Enfin, un déficit de légitimité et d'autorité des acteurs de la santé publique vis-à-vis des prescripteurs brouille le message et en diminue sa portée. Dans le secteur hospitalier,

l'infectiologie qui porte le message concernant les antibiotiques, faute de reconnaissance institutionnelle, rencontre des difficultés pour imposer son expertise de manière transversale. L'autonomie des différentes spécialités s'inscrit en effet dans un fonctionnement très vertical et peu collaboratif. Dans le secteur ambulatoire, la médecine générale qui regroupe la grande majorité des prescripteurs, s'est retrouvée exclue du champ universitaire et de la recherche depuis les ordonnances Debré. La construction de son identité s'est faite en opposition au champ hospitalo-universitaire et aux institutions publiques, avec une fracture persistante entre la profession et les recommandations dans l'élaboration desquelles elle a été très peu impliquée. La création de la filière universitaire de médecine générale est trop récente pour actuellement inverser la tendance. Les messages institutionnels et les recommandations de bonne pratique, concernant les antibiotiques, sont donc empreints de cette suspicion qui gêne leur appropriation (Hassenteufel 1997; Chast 2002).

LE PLAN POUR PRESERVER L'EFFICACITE DES ANTIBIOTIQUES 2007-2010

En 2001, un premier plan quinquennal pour préserver l'efficacité des antibiotiques est lancé en France. Ce plan répondait à la conjonction de trois évolutions :

- une augmentation annuelle de 2 à 3% du volume d'antibiotiques prescrits au cours des dix années antérieures, qui plaçait la France en tête des prescriptions d'antibiotiques en médecine de ville pour l'Europe et en 3^{ème} position pour la prescription hospitalière, sans que la situation épidémiologique française ne puisse justifier cette évolution ;
- une prescription très fréquente d'antibiotiques pour des infections d'origine virale, (rhinopharyngites, bronchites aiguës, gripes) en ville, induite, pour partie, sous la pression réelle ou supposée du patient ou de sa famille ;
- une augmentation importante des résistances aux antibiotiques de certaines bactéries comme le pneumocoque en ville et à l'hôpital, le Staphylocoque aureus résistant à la méticilline (SARM) et les épidémies d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines ou acinetobacter multi-résistants également dans les hôpitaux. La France était en tête des pays européens en ce qui concernait la perte de sensibilité du pneumocoque aux pénicillines et aux macrolides. La France était, aussi, un des pays dans lesquels la prévalence de la résistance du streptocoque β -hémolytique du groupe A devenait la plus élevée, de même que l'incidence des infections à SARM dans les hôpitaux.

Cette augmentation des résistances s'observait alors qu'on enregistrait un déficit de recherche sur l'élaboration de nouveaux antibiotiques par les firmes pharmaceutiques compte-tenu, notamment, du faible rendement financier escompté.

Un certain nombre d'actions ont alors été initiées par le ministère de la santé afin d'améliorer la surveillance conjointe de la consommation des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques, informer les professionnels et les usagers, diffuser des outils à l'aide à la prescription, améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital, faciliter les échanges d'information entre ville et hôpital, renforcer la formation et la coordination nationale des actions.

Parallèlement, au niveau hospitalier, plusieurs décrets ou circulaires ont visé à favoriser le bon usage des antibiotiques : Circulaire DHOS/E2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé¹ et à la mise en place, à titre expérimental, de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux ; amélioration des circuits d'alertes et de surveillance des bactéries multi-résistances dans les établissements de santé par l'intermédiaire du réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (BMR-RAISIN)² via les Centres de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) et l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) ; ce réseau s'ajoutait à la mise en place des centres nationaux de référence (CNR) pour la lutte contre les maladies

¹ <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/t021.htm>

² <http://www.invs.sante.fr/raisin/>

transmissibles³ et la création de l'observatoire national de (l'épidémiologie de) la résistance bactérienne (ONERBA)⁴. Des contrats de bon usage des antibiotiques et un accord cadre national concernant les pratiques portant sur le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé ont été déclinés au niveau local selon l'instruction N°DHOS/2006/111 du 9 Mars 2006 avec, pour objectif, une réduction de 10 % du volume de la consommation d'antibiotiques en 3 ans au sein des établissements de santé. Un nouvel indicateur composite, dit de bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé, noté sur 20 et attribuant un score aux mesures préconisées dans la circulaire de 2002, a été inclus aux indicateurs de prévention des infections nosocomiales.

Constatant en fin de période que certaines actions n'avaient pas été réalisées ou que les actions engagées n'avaient pas eu tout l'effet escompté ou encore que d'autres devaient être poursuivies, un second plan fut lancé pour la période 2007-2010.

Le plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010 s'organise autour de 7 axes eux-mêmes déclinés en 22 fiches qui décrivent plus précisément les actions à réaliser :

- Axe 1 : Pratiques médicales (fiches 1 à 6)
- Axe 2 : Actions vers le grand public et les professionnels de la petite enfance (fiches 7 à 9)
- Axe 3 : Intégration de la politique « antibiotiques » dans une gestion plus globale du risque infectieux (fiches 10 à 13)
- Axe 4 : Spécificité de la déclinaison du plan dans les établissements de santé (fiches 14 et 15)
- Axe 5 : Mise en place du système d'information du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques (fiches 16 à 19)
- Axe 6 : Communication et valorisation des actions obtenues dans le cadre du plan (fiche 20)
- Axe 7 : Recherche (fiches 21 et 22)

Chaque action est accompagnée d'une description qui comprend notamment l'objectif poursuivi et le résultat attendu ainsi que l'ordre de grandeur du coût, les opérateurs et les indicateurs d'évaluation proposés.

Un comité de suivi et des groupes de travail du comité ont été constitués pour « *apporter au ministre chargé de la santé des éléments d'orientation et de décision sur la stratégie de lutte contre l'antibiorésistance et sur la mise en œuvre du plan* ». Plusieurs des experts impliqués dans le 1^{er} plan continuent à participer à ce comité de suivi dont la composition a été fixée par un arrêté du 11 Avril 2007 et qui est présidé par le Pr Benoît Schlemmer.

³ <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/index.htm>

⁴ <http://www.onerba.org/>

EVALUATION DU PLAN ET DE SON IMPACT

Au cours de son évaluation, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) ne s'est pas strictement limité au 2nd plan, objet de la saisine de la Direction Générale de la santé (DGS).

Compte-tenu de la durée relativement courte du plan (2007-2010) et des délais de collecte et de traitement de l'information sur la consommation d'antibiotiques ou sur l'évolution des résistances bactériennes, il est difficile d'évaluer, fin 2010, l'influence des actions du seul 2nd plan. Par ailleurs, nombreuses ont été les personnes et institutions auditionnées à faire indistinctement référence à des actions lancées au cours du 1^{er} ou du 2nd plan. Dans les faits, il n'est pas toujours possible de faire une distinction claire entre ce qui est à rapporter à l'un plutôt qu'à l'autre. Ceci tient à deux éléments :

- l'absence d'un véritable état de la situation tant en termes de résultats que de processus à la fin du 1^{er} plan,
- les principes qui ont présidé à la définition du 2nd plan ont été de poursuivre les actions engagées et non achevées au cours du 1^{er} plan et de mettre en œuvre celles qui auraient dû l'être.

Au cours de son évaluation, le HCSP n'a donc ni pu, ni jugé opportun, de limiter strictement l'évaluation au 2nd plan, objet de la saisine de la DGS.

Cette évaluation s'est appuyée sur le bilan effectué par la DGS (Azanowsky 2010)⁵. Elle ne sera cependant que partielle puisque le HCSP n'a pu disposer que d'informations parcellaires quant aux ressources consommées pour mettre en œuvre le plan.

Si l'on exclut les 3 actions financées par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) qui a effectivement alloué des moyens importants, pour lesquels on dispose d'une évaluation partielle (plus de 7,5 millions par an dont 5,5 pour les campagnes grand public), le financement effectif est inconnu pour 14 des 22 actions prévues. Pourtant 9 actions sur les 14 ont été engagées selon le bilan réalisé par la DGS. La mise en œuvre des actions s'est généralement effectuée à moyens constants en s'appuyant sur les structures existantes et le personnel dont les missions ont été élargies. La mobilisation des experts par la DGS s'est également faite selon les procédures usuelles, c'est-à-dire sans indemnisation.

Quelles que soient les difficultés méthodologiques que soulève la mesure de l'impact du plan sur les consommations d'antibiotiques et l'évolution des résistances, **il est particulièrement regrettable que le coût des actions engagées ne puisse pas être systématiquement documenté, empêchant de connaître l'ampleur des efforts consentis par les différents acteurs et de disposer dans une phase ultérieure de l'évaluation, d'une estimation même grossière, de leur efficience.**

⁵http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_du_plan_pour_preserver_l_efficacite_des_antibiotiques_2007-2010.pdf

La consommation globale d'antibiotiques en France a diminué entre 2000 et 2008, en ville comme à l'hôpital. Cette réduction, de 15 à 20% en ville et de 10 à 15% à l'hôpital, a essentiellement eu lieu entre 2002 et 2004 (voir Figure 1). Elle suit 3 phases. Une phase de diminution importante entre 2001 et 2004 pouvant être considérée comme le résultat d'une première sensibilisation du corps médical et de la population générale. La deuxième période est en plateau de 2004 à 2008 et laisse envisager la limite des actions entreprises au cours du premier plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques et le besoin d'impulser des actions nouvelles. **La dernière phase est limitée à l'année 2009, au cours de laquelle on constate une augmentation de la consommation des antibiotiques prescrits surtout en ville.** Un phénomène similaire a également été observé en Belgique, ce qui pourrait suggérer le rôle de certains facteurs externes, à explorer (par exemple l'épidémie de grippe A H1N1). La réduction initiale en ville a été principalement obtenue chez les enfants atteignant 30 % entre 2001 et 2004. L'augmentation récente de la consommation d'antibiotiques est plutôt notée chez les adultes jeunes.

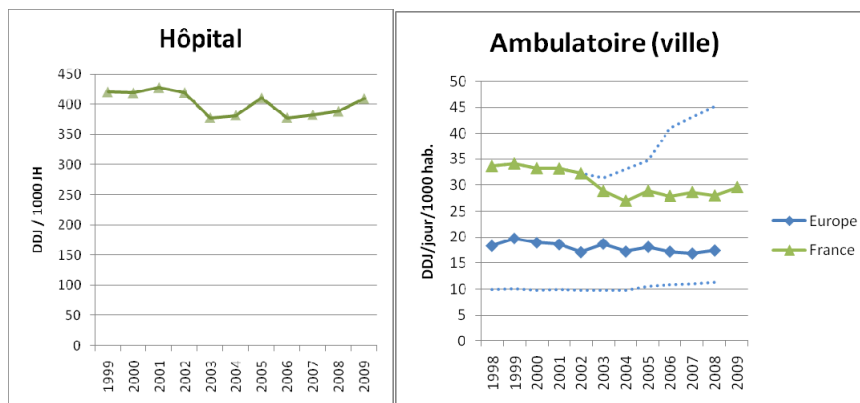


Figure 1 : Evolution de la consommation antibiotique en France, à l'hôpital (DDJ⁶ par 1000 journées d'hospitalisation) et en ville (DDJ par 1000 habitants par jour). Pour la ville, les consommations médianes, minimales et maximales sont rapportées pour 19 pays ayant réalisé une surveillance sur les 10 années. Sources⁷ : AFSSAPS, ESAC

Malgré la réduction, et bien que la politique de préservation de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques soit regardée comme exemplaire en Europe, **la consommation française reste l'une des plus élevées parmi celles des pays d'Europe.** En ville, la consommation rapportée à la population a quitté la première place du tableau européen depuis 2002, mais demeure la quatrième la plus élevée, après celle de Chypre, de la Grèce et de l'Italie (figure 2). Il est plus difficile de comparer les situations à l'hôpital.

⁶ Dose définie journalière. Son calcul repose sur la détermination préalable d'une dose quotidienne de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule. Cette dose moyenne - établie par des experts internationaux, sous l'égide du « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS installé à Oslo - ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'AMM ni la posologie effective : elle constitue avant tout un étalon de mesure, permettant de réaliser des comparaisons internationales en éliminant les difficultés de mesure liées à l'hétérogénéité des tailles de conditionnement et aux différences de dosage d'un pays à l'autre.

⁷ Graphique produit sur la base des données ESAC jusqu'en 2008 et AFSSAPS jusqu'en 2009.

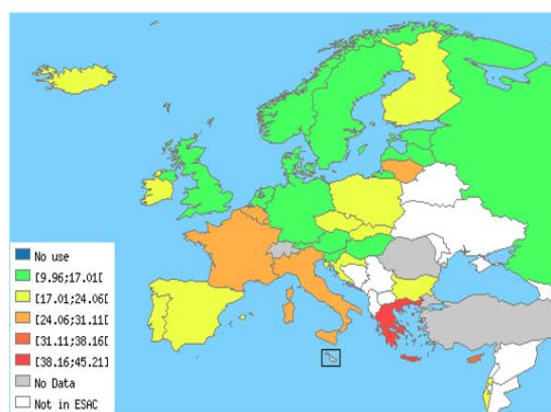


Figure 2 : Niveau de consommation d'antibiotiques en 2008 dans les pays participants à ESAC

La consommation d'antibiotiques a augmenté en France en 2009. Selon les données de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), en ville, la consommation exprimée en nombre de DDJ/1000h/jour a augmenté de 5,6% entre 2008 et 2009. A l'hôpital, si l'on utilise le même indicateur (comme le fait le projet European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)), l'augmentation n'est que de 0,8%⁸. En revanche, si l'on retient comme dénominateur le nombre de journées d'hospitalisation, selon le suivi habituel des consommations d'antibiotiques en France, le taux de progression de la consommation dans les établissements de santé est de 5,3%. Plusieurs facteurs (pathologies hivernales respiratoires et notamment épidémie de grippe H1N1) permettent de suggérer une explication de cette reprise en ville mais ne la justifient pas, montrant au contraire la fragilité dans le temps des messages notamment « les antibiotiques c'est pas automatique ». Si ces tendances se confirmaient en 2010, elles seraient préoccupantes.

Il existe des disparités régionales importantes tant dans la prescription au cours des 7 dernières années que dans l'évolution de ces prescriptions (figure 3). Selon les données de l'AFSSAPS, en ville, la consommation d'antibiotiques est plus élevée depuis plusieurs années dans le Nord Pas de Calais, la Picardie, la Champagne et l'Aquitaine (> 30 DDJ/J /1000 h) et beaucoup plus faible dans les pays de Loire et la région Rhône-Alpes (entre >24 et <26 DDJ/J/1000 h). Il en est de même pour les variations d'une année sur l'autre : en 2009, une augmentation de plus de 9% de la consommation d'antibiotiques est relevée en Champagne-Ardenne, Aquitaine, Corse, alors que cette augmentation reste plus modérée en Alsace (< 5%). De telles disparités, sont plutôt connues entre pays, dans lesquels le rôle des différences socio-culturelles a pu être évoqué (Harbarth, Albrich et al. 2002). L'analyse des pratiques (recours, doses et durées de traitement ...) et de leurs déterminants dans les régions les moins consommatrices pourrait être une aide à l'élaboration de campagnes ciblées dans les régions à forte consommation. Dans les hôpitaux, les mêmes variations régionales sont notées : si on constate une augmentation de la consommation des antibiotiques dans la plupart des hôpitaux français, certains, comme les hôpitaux de l'AP-HP (Paris), voient leur consommation diminuée sans qu'elle ait été antérieurement d'un niveau très élevé. Il semble que ce soit dans les régions qui ont déjà les niveaux de consommation les plus élevés que l'on a observé les augmentations les plus fortes. Ces données illustrent une double nécessité : d'une part, disposer de recueils fins

⁸ Si les indicateurs aujourd'hui utilisés mesurent de façon imparfaite la consommation d'antibiotiques en ville et à l'hôpital, ils ont toutefois la capacité à fournir, dans le temps, des tendances objectives. En outre, notre différence de niveau de consommation avec les autres pays européens, même relativisée par un éventuel « effet indicateur », ne pourrait être seulement expliquée par une différence de doses unitaires ou de modalités d'utilisation dans notre pays.

de la consommation des antibiotiques et d'autre part, enrichir la collecte d'informations sur l'ensemble des facteurs susceptibles d'expliquer des disparités régionales.

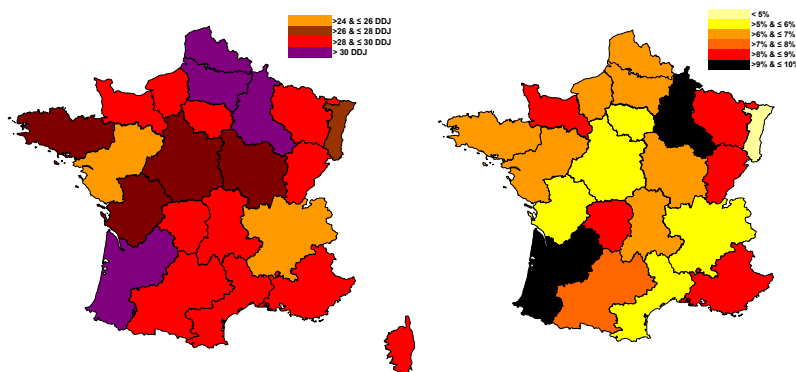


Figure 3 : Disparités régionales de consommation des antibiotiques (gauche) et évolution de la consommation (droite) en ville – Source CNAMTS et AFSSAPS – 25 novembre 2010⁹

Le bilan depuis 2001 reste donc très positif, mais est-il pérenne? En effet, la consommation d'antibiotiques a baissé de 2002 à 2004, mais n'a pratiquement plus changé à partir de 2005 avant d'augmenter à nouveau en 2009. Cette évolution appelle clairement à maintenir les efforts déjà engagés, ainsi qu'à chercher de nouvelles pistes d'action permettant de nouveaux gains, notamment, en identifiant mieux les déterminants médicaux, sociétaux et psychologiques de la sur-prescription. Cette démarche pourra s'appuyer sur l'analyse de tels déterminants, en cours de réalisation dans la base ESAC.

LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN FRANCE DE 2000 A 2008

La situation de la résistance aux antibiotiques en France est en évolution constante et les résultats doivent être considérés espèce bactérienne par espèce bactérienne, puis par classe d'antibiotiques. A l'hôpital, par exemple, les deux types de bactéries multi-résistantes plus particulièrement suivies, à savoir, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), montrent des évolutions contraires au cours de la même période (Figure 4) : diminution de 20 à 30% de l'incidence des SARM, mais augmentation de 300% pour les EBLSE. En ville, il n'y a à ce jour que peu ou pas de données représentatives, mais les *Escherichia coli* BLSE diffusent en ville et sont responsables d'infections communautaires. Cette évolution bipolaire se poursuit en 2009.

⁹ Données non publiées, présentées au comité de suivi du plan le 25 novembre 2010.

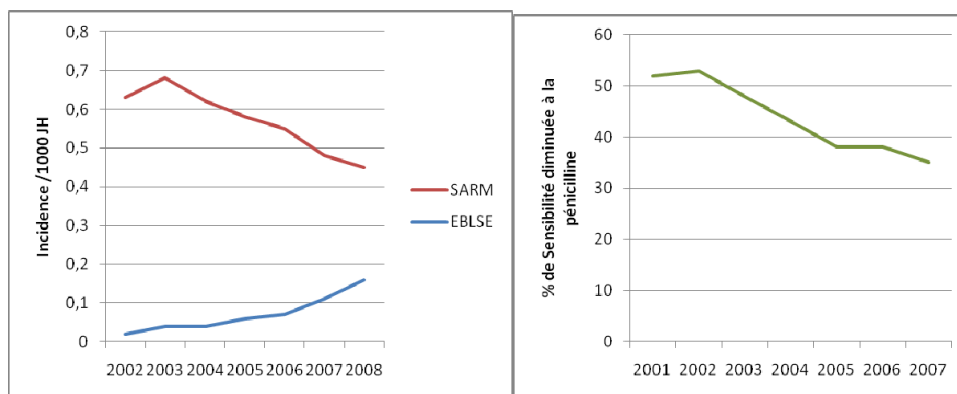


Figure 4 : (à gauche) Incidence de SARM et EBLSE de 2002 à 2008. Source : BMR-RAISIN. (à droite) Pourcentage de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline. Source : Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP).

La résistance aux antibiotiques a diminué pour certaines bactéries depuis 2000 : En milieu hospitalier, selon les données du réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (BMR-RAISIN), l'incidence globale des bactéries multi-résistantes pour 1000 journées d'hospitalisation tous établissements confondus est passée de 0,62 en 2004 à 0,45 en 2008 soit une diminution globale de 27 % en 5 ans. L'incidence des SARM a décliné de 30 % entre 2005 et 2009, passant de 0,64 à 0,45 pour 1000 journées d'hospitalisation¹⁰. La diminution est plus importante dans les CHU-CHR et dans les établissements de santé > 300 lits. Il existe également des disparités régionales : les régions Picardie, Nord-Pas de Calais et Limousin ont les incidences les plus élevées de SARM, alors que ces taux sont les plus bas en pays de Loire.

Pour le pneumocoque (témoin de l'évolution des résistances en ville, même si la majorité des prélèvements sont réalisés en milieu hospitalier) dont le portage est fréquent chez les enfants, la proportion de bactéries de sensibilité diminuée à la pénicilline a baissé de presque 50% depuis 2002 comme le montre la figure 5 ci-dessous (Varon, Janoir et al. 2009)¹¹.

¹⁰ Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Réseau BMR Raisin, résultats 2009. Données non encore publiées, extraites du document « Etat des lieux de la résistance bactérienne aux antibiotiques en France et tendances récentes. InVS, 6 décembre 2010. »

¹¹ http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapport_cnrp_2009.pdf

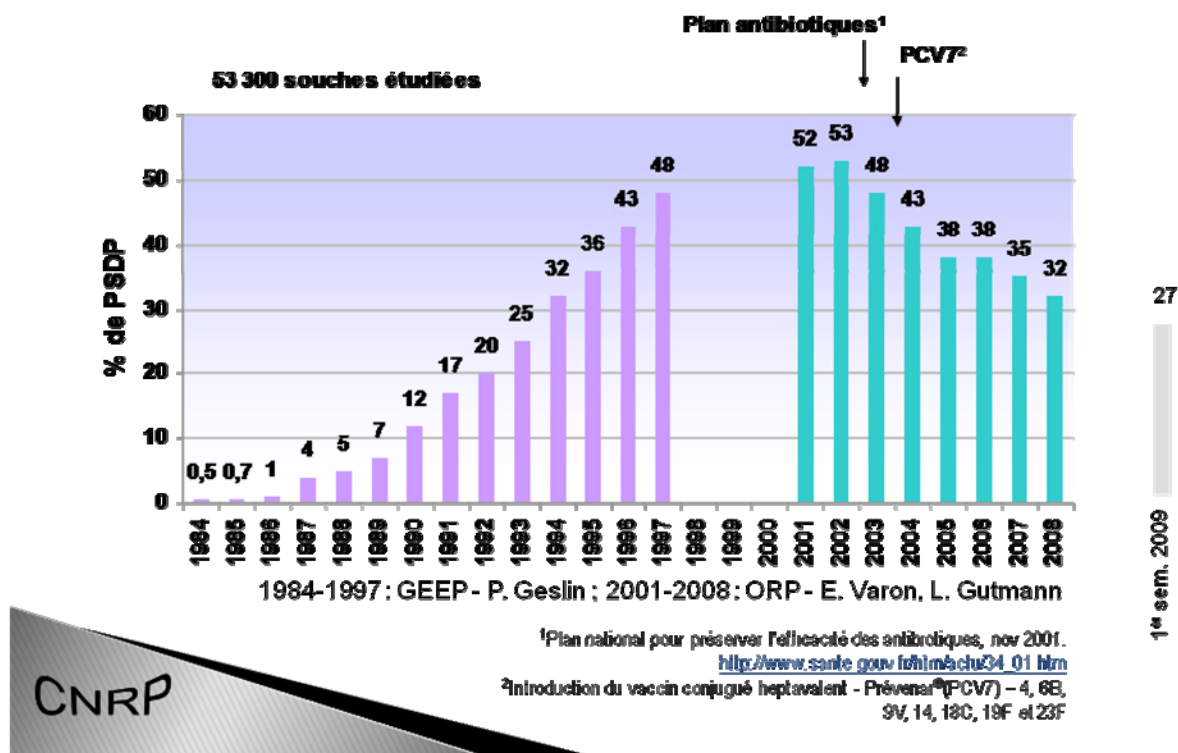


Figure 5 : Evolution de la sensibilité diminuée à la pénicilline du pneumocoque (PSDP), souches invasives, France, 1984 – 2008, Source modifiée : InVS- 25 novembre 2010

Entre 2001 et 2008, la proportion des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline a baissé nettement dans toutes les régions, mais il existe des disparités (extrêmes -4% dans la région Centre-Est à -25% dans la région Ouest). Quatre régions présentent une fréquence inférieure ou égale à la fréquence nationale des souches PSDP (Région Parisienne, Est, Centre-Est, Ouest). Les autres régions ont une fréquence de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline légèrement supérieure à la fréquence nationale (33% à 37%) (Collectif 2008; Varon, Janoir et al. 2008)^{12, 13, 14, 15}.

Au niveau Européen, le réseau EARS-Net¹⁶ situait encore en 2009 la France parmi les pays européens où la proportion de *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline G et à l'érythromycine était parmi les plus élevées (> 25%). Le réseau EARS-Net rapportait cependant une diminution de la proportion de souches à sensibilité diminuée à la pénicilline (I+R) entre 2006 et 2009 dans trois pays (Belgique, France et Espagne), dont deux pays à forte prévalence de PSDP (France et Espagne).

Parallèlement, on note une diminution de la résistance aux macrolides sans augmentation concomitante de la résistance aux fluoroquinolones.

Il existe également une diminution des résistances du streptocoque β -Hémolytique du groupe A aux macrolides (dont la croissance autour de 16% en 2000 devenait préoccupante compte-tenu

¹² <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V13N46/V13N46.pdf>

¹³ European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARS-net),

<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx>

¹⁴ http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapport_cnrp_2009.pdf

¹⁵ http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapports_pneumocoques2008.pdf

¹⁶ European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARS-net),

<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx>

de la fréquence des angines) évaluée à 6 % en 2008 (7 % chez l'adulte, 3% chez l'enfant) (Varon, Janoir et al. 2008)¹⁷.

Mais la résistance aux antibiotiques a augmenté pour d'autres bactéries : L'incidence des EBLSE est en augmentation notamment chez *Escherichia coli* (*E. Coli*), ce qui est le reflet de la dissémination de la résistance en ville. Selon les données hospitalières recueillies dans le cadre de la surveillance BMR-RAISIN en 2009, la densité d'incidence pour les EBLSE était de 0,32 pour 1000 JH ¹⁵. Elle est deux fois et demie plus élevée dans les services de court-séjour (0,39) qu'en services de soins de suite et de réadaptation ou de soins de longue durée (0,15). Depuis 2004, la densité d'incidence des EBLSE à l'hôpital a augmenté de 88%. La part d'*E. Coli* au sein des BLSE a augmenté de 18,5 % en 2002, à 58,4 % en 2009. Tous ces chiffres témoignent de la diffusion importante de ces bactéries en ville. Le caractère transférable de certaines des résistances acquises (plasmide CTX-M) rend cette évolution encore plus préoccupante car l'importance du portage reste inconnue et surtout, ne sera révélée qu'à l'occasion de la prescription d'antibiotiques à large spectre comme les céphalosporines de 3^e génération (C3G). L'augmentation de l'incidence des infections communautaires à EBLSE risque de conduire à une utilisation majorée de carbapénèmes (traitement de recours des bactéries multi-résistantes) avec une tentation de les utiliser comme traitement de première intention d'infections urinaires compliquées ou d'infections abdominales. Les données de l'AFSSAPS montrent une augmentation de 1% entre 2007 et 2009 de la consommation des carbapénèmes (de 3,8 à 4,8 DDJ/1000 JH).

L'augmentation des EBLSE a conduit le Haut conseil de santé publique (HCSP) à publier des recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE dans les hôpitaux et lutter contre leur dissémination (HCSP 2010)¹⁸.

Parallèlement dans les hôpitaux la survenue de petites épidémies à *Acinetobacter baumannii* producteur de bêta-lactamases à spectre étendu, de *Klebsiella pneumoniae* résistantes à toutes les bêta-lactamines montre que la prévention de la diffusion des bactéries multi-résistantes, même en établissements de soins, demeure un objectif prioritaire de même que le bon usage des antibiotiques.

Plus récemment, une alerte internationale concernant la survenue d'infections liées à des entérobactéries multi-résistantes productrices de carbapénémases a été lancée et notamment la diffusion des souches NDM-1, responsables d'infections sévères et dont la mortalité est importante, en partie faute de possibilité thérapeutique (résistance à l'ensemble des antibiotiques à l'exception de la Colimycine et éventuellement de la Tigécycline) (Kumarasamy, Toleman et al. 2010). Celle-ci était précédée par l'apparition de souches *K. pneumoniae* également productrices de carbapénémase en provenance de Grèce (Yigit, Queenan et al. 2001; Kumarasamy, Toleman et al. 2010; Nordmann and Carrer 2010). La diffusion de ces souches en France est aujourd'hui très limitée (7 cas en 2009, 17 cas en 2010 selon les données de l'InVS (Vaux, Thiolet et al. 2010)). Cependant, il est légitime de penser que, dans un avenir proche, la diffusion de ces souches en ville comme à l'hôpital est inéluctable et sera d'autant plus importante que la pression de sélection liée à un usage immodéré d'antibiotiques sera importante. Compte tenu de l'origine géographique de ces entérobactéries multirésistantes émergentes, le HCSP a publié des recommandations à l'intention des centres hospitaliers pour dépister les patients à risque de portage intestinal de ces bactéries (patients rapatriés d'un établissement de santé étranger) afin d'en limiter leur diffusion rapide et le risque d'infection nosocomiale (HCSP 2010)¹⁹, reprises par une circulaire du ministère en décembre 2010.

¹⁷ http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapports_pneumocoques2008.pdf

¹⁸ http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20100202_enterobactBLSE.pdf

¹⁹ http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20100518_bmrimportees.pdf

Les résistances bactériennes se sont développées de façon inégale en Europe. Les pays du Nord, qui sont moindres prescripteurs, sont également ceux qui ont moins de résistance des pneumocoques aux bêta-lactamines, et le moins d'infections hospitalières à SARM. Plusieurs études ont montré comment les plus hauts niveaux de résistance étaient corrélés aux plus hauts niveaux de consommation d'antibiotiques (Goossens, Ferech et al. 2005; van de Sande-Bruinsma, Grundmann et al. 2008). Cependant l'augmentation des EBLSE est également un phénomène européen comme le montre la figure 6 ci-dessous : 19 sur 33 pays européens rapportent une augmentation significative des pourcentages des résistances de ces entérobactéries résistantes aux C3G et notamment des EBLSE. Avec une proportion de souches invasives à *E. coli* résistantes aux C3G de 6,7% (dont 65 % par production BLSE) en 2009, le réseau EARS-net²⁰ classe la France parmi les 19 pays dont la proportion de résistance aux C3G est < 10 %, mais avec une forte augmentation de la densité d'incidence depuis 2006. La résistance combinée aux C3G, aminoglycosides et aux fluoroquinolones s'étend de façon simultanée. La diffusion de ces bactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération suit globalement l'importance de la consommation d'antibiotiques, mais la France reste au même niveau que l'Allemagne et les Pays Bas pour la dissémination des souches multi-résistantes d'*E. Coli*.

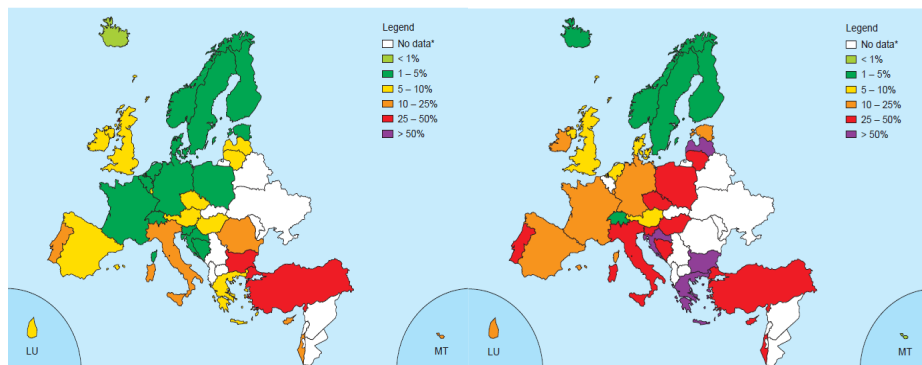


Figure 6 : Proportion de *E. coli*, (à gauche) et *Klebsiella pneumoniae* (à droite) responsable d'infections invasives, résistantes aux céphalosporines de 3e génération, en 2008. Source : EARSS rapport annuel 2008²¹

La sélection de résistances est un phénomène inévitable lors de l'usage d'antibiotiques, mais qui peut être anticipé et combattu par un usage raisonné. Aujourd'hui, cette sélection peut être la conséquence de l'utilisation nationale des antibiotiques, comme de la situation européenne et internationale. Il reste impératif que des mesures nationales et collectives de santé publique s'opposent à la diffusion des résistances tant en milieu communautaire qu'hospitalier.

²⁰ Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual report. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=580

²¹ Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2008. Annual report. <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>

UNE RECHERCHE DE NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES MARGINALE VOIRE INEXISTANTE

Depuis 2000, les firmes pharmaceutiques ont peu investi dans la recherche de nouveaux antibiotiques. Les antibiotiques ne semblent plus être une source de rentabilité pour les grandes entreprises sous l'effet de plusieurs phénomènes tels que le développement de médicaments génériques, le coût important du développement d'une molécule dont le prix de commercialisation ne compense pas toujours le coût de la recherche et du développement d'autant que leur utilisation peut être limitée rapidement par l'apparition de résistance qui semble inéluctable ou la limitation des autorisations de mise sur le marché (AMM) notamment pour les derniers produits, considérés comme antibiotiques de réserve, actifs sur les BMR. Ainsi, l'utilisation des carbapénèmes n'est aujourd'hui possible qu'à l'hôpital. Ils sont souvent placés sur la liste des médicaments à prescription nominative et surveillée alors que leur spectre d'activité permettrait, a priori, de les utiliser dans des indications beaucoup plus nombreuses. Cette restriction d'AMM est cependant essentielle pour préserver l'efficacité de ces antibiotiques sur les bactéries les plus résistantes et les plus difficiles à traiter survenant volontiers chez des personnes fragiles, immunodéprimées.

La difficulté de trouver de nouvelles molécules actives sur les nouveaux mécanismes de résistances mis au point par les bactéries est également un facteur limitant le développement de nouveaux antibiotiques voire de nouveaux concepts anti-infectieux. Les recherches dans de nouvelles classes d'antibiotiques ont été décevantes : le linezolid, la tigécycline, la daptomycine en sont des exemples, essentiellement en raison de la toxicité ou d'essais cliniques peu convaincants sur le service rendu. La figure 7 illustre la décroissance rapide du nombre de nouveaux antibiotiques mis sur le marché, reflet du faible investissement et/ou du succès limité des firmes pharmaceutiques dans la recherche de nouveaux antibiotiques.

Chart 2: Antibacterial Agents Approved, 1983-2004

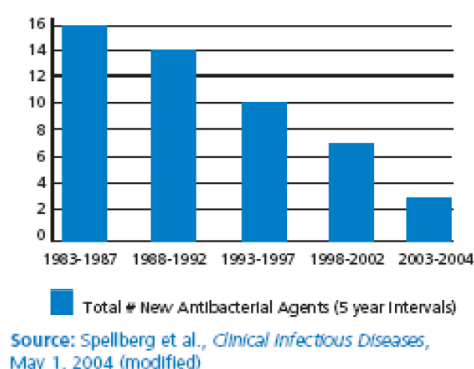


Figure 7 : Nouveaux antibiotiques approuvés entre 1983 et 2004 (Spellberg, Powers et al. 2004)

Les antibiotiques ne concernent qu'un nombre limité de multinationales pharmaceutiques et quelques firmes de biotechnologies. Dans le « pipeline R&D » estimé à une dizaine d'années, on rapporte que seulement une demi-douzaine de produits sont candidats pour la recherche clinique dans le monde. La plupart de ceux-ci sont actifs sur les bactéries à Gram + répondant à une demande des autorités américaines qui doivent faire face à une extension de type épidémique du *S. aureus* communautaire résistant à la méticilline, les *S. aureus* hospitaliers

comme les GISA et les VISA²² (exceptionnels en France) et les entérocoques résistants à la vancomycine qui posent un problème majeur de prise en charge, d'autant que le portage (et donc l'infection) est sélectionné chez les immunodéprimés, aplasiques au cours des chimiothérapies anticancéreuses. Par contre, vis-à-vis des bactéries à Gram négatif, notamment celles productrices de carbapénémase émergeant actuellement en Europe, et actuellement importées en France lors de rapatriements sanitaires ou de voyages à l'étrangers, « le pipe line » est des plus limités dans les 10 ans qui viennent et un seul nouvel antibiotique a obtenu une AMM au cours des 10 dernières années.

Ceci a conduit à une réflexion plus générale au niveau européen et au lancement en 2008, sous l'égide de l'EMA²³, d'une analyse de l'écart entre l'évolution des résistances bactériennes de plus en plus nombreuses et la faible recherche sur de nouveaux antibiotiques dont l'action pourrait cibler ces nouveaux mécanismes de résistance. Dans le cadre de l'ECDC et sous la présidence suédoise en 2009, une réunion à laquelle a participé la France, a pointé un certain nombre de voies de recherche pour favoriser le développement de nouveaux antibiotiques. Le principe est d'une part, d'encourager la recherche fondamentale à développer de nouvelles molécules par des mesures incitatives auprès des firmes pharmaceutiques, des entreprises de biotechnologies, voire de la recherche universitaire (subventions, soutiens garantissant les risques de développement ...), d'autre part, d'inciter au développement de ces molécules par des mesures de réductions d'impôts ou d'allongement des durées des brevets. Plusieurs axes de travail ont été développés afin de faire des propositions sur i) les possibilités d'améliorer la réglementation, le développement, la procédure d'approbation et la disponibilité de nouveaux antibactériens, ii) les options financières et légales permettant de stimuler la recherche, iii) les stratégies de recherche vers de nouvelles cibles de médicaments et de composés pour le traitement des infections bactériennes ainsi que de nouveaux outils de diagnostic.

QUE PEUT-ON ATTENDRE D'UN PLAN DE PRESERVATION DE L'EFFICACITE DES ANTIBIOTIQUES EN TERMES D'IMPACT SUR LA RESISTANCE ?

La description de bactéries résistantes a toujours suivi de près chaque nouvel antibiotique. En 1943, avant même que l'usage de la pénicilline soit autorisé par la FDA, des bactéries résistantes par production de bêta-lactamases avaient été décrites. Des souches résistantes sont ainsi apparues très rapidement pour chaque nouvel antibiotique, et ce, quelque soit le mécanisme développé (Bush 2004).

Cependant, la dissémination des organismes résistants aux antibiotiques à des niveaux importants va s'étaler sur plusieurs années. Par exemple, en ville, la plupart des pneumocoques étaient sensibles à la pénicilline (MIC < 0.06) en 1987 en France, mais 50% étaient devenus plus résistants 10 ans plus tard (figure 7). Des *Staphylococcus aureus* résistants à la pénicilline étaient décrits dès 1942, et plus de 80% des souches étaient résistantes à la fin des années 60 (Lowy 1998). L'introduction de la méticilline en 1961 a été suivie d'une dissémination importante de SARM dans les années 70, qui a décliné au début des années 80 pour être remplacée par des clones également résistants à la gentamicine (Grundmann, Aires-de-Sousa et al. 2006). En Angleterre, la part des SARM parmi les souches rapportées est passée de moins de 5% en 1989 à plus de 30% en 1997 (Public Health Laboratory Service 1997). Dans les hôpitaux français, un clone de SARM producteur d'une enzyme d'inactivation de la gentamicine

²² Staphylocoques dorés de sensibilité intermédiaire ou résistants aux glycopeptides (GISA) ou à la vancomycine (VISA)

²³ Projet EMA/Duke University, cité dans le rapport EMA/ECDC de 2009 « The bacterial challenge: time to react », page 17

est devenu prédominant dans les années 1980, puis a été remplacé par un autre redevenu sensible à la gentamicine mais résistant aux fluoroquinolones.

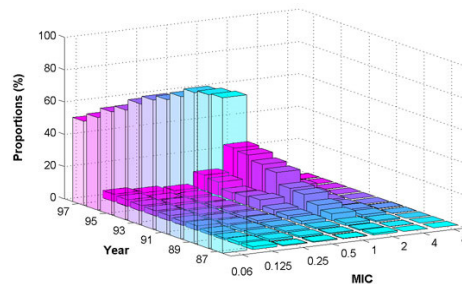


Figure 8 : Niveau de résistance des pneumocoques à la pénicilline en France de 1987 à 1997. Le niveau de résistance est mesuré par la CMI. Données CNRP (Temime, Boëlle et al. 2003).

La rapidité de la dissémination de la résistance aux antibiotiques est déterminée notamment par la fréquence et la quantité d'exposition aux antibiotiques, mais aussi par d'autres paramètres comme l'histoire naturelle du portage des bactéries et l'existence de réservoirs, l'existence d'un désavantage sélectif pour les organismes résistants en absence d'antibiotiques, la structure des populations (ville, hôpital) et les facteurs de risque spécifiques (immunodépression, ...), l'implémentation de procédures d'hygiène, notamment à l'hôpital (solutions hydro-alcooliques) et d'autres interventions qui affectent l'écologie bactérienne (vaccination,...). Cependant, d'autres facteurs interviennent à terme : la diminution de la résistance débute ainsi avant que l'effet du premier plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques ne se fasse sentir, comme si l'évolution naturelle de la souche épidémique allait vers la stagnation puis la régression naturelle (effet de mécanismes naturels des souches résistantes, moins virulentes sur les souches sensibles plus virulentes (Torella, Chait et al. 2010).

L'impact d'une décroissance de l'usage des antibiotiques sur la résistance bactérienne est plus difficile à anticiper, eu égard à l'incertitude sur la persistance des organismes résistants lorsque l'exposition antibiotique diminue. Il est probable que le retour à moins de résistance sera plus lent que le chemin inverse et que la diminution pourrait n'être que modeste (Barbosa and Levy 2000). Quelques données existent aujourd'hui, dont certaines sont encourageantes. Pour le pneumocoque, par exemple, la part des bactéries résistantes est passée de 50% à 30% après une réduction de 50% des prescriptions pendant 5 mois - mais la prévalence du portage de bactéries résistantes a augmenté durant le même temps (Guillemot, Varon et al. 2005). L'inverse est aussi vrai, une augmentation de 2% de la résistance en 10 ans malgré une baisse de près de 20% de la consommation au cours de la même période (Mölstad, Erntell et al. 2008). A l'hôpital, la diminution drastique de la consommation de quinolones (divisée par 10) a également pu être accompagnée d'une réduction, modeste, de la résistance (-10% de prévalence) (Charbonneau, Parienti et al. 2006).

Les campagnes de réduction de l'usage des antibiotiques ont généralement eu pour effet une baisse de la consommation, mais leur impact sur la résistance a été plus difficile à évaluer (Huttner, Goossens et al. 2010). Comme dans toute étude observationnelle, l'attribution d'une diminution du niveau de la résistance à la réduction de l'utilisation des antibiotiques pose des problèmes méthodologiques. La baisse de résistance, même concomitante à la baisse de consommation, ne constitue pas une preuve absolue. L'impact de la diminution de la consommation d'antibiotiques est d'autant plus difficile à quantifier que plusieurs mesures non pharmacologiques complémentaires peuvent avoir été introduites de façon quasi simultanée :

vaccination, usage de solutions hydro-alcooliques. Par exemple, la vaccination anti-pneumococcique chez le nourrisson (vaccin conjugué 7-valences) a sûrement joué un rôle dans l'évolution de la résistance des pneumocoques, car les sérotypes inclus dans le vaccin étaient aussi parmi les plus résistants.

Il est donc hautement probable que certaines modifications de l'écologie bactérienne vers moins de résistance sont attribuables aux deux plans qui se sont succédés depuis 2001, notamment pour l'évolution des résistances du pneumocoque aux pénicillines et aux macrolides. Pour les BMR à prédominance hospitalière comme les SARM, la difficulté principale dans ce jugement est dans l'interprétation de tendances observées en présence également d'effets potentiellement dus à d'autres interventions, par exemple celles décidées dans le plan de lutte contre les infections nosocomiales.

► FORCES/AVANTAGES DU 2ND PLAN

NB : L'objectif des sous-parties suivantes est de poursuivre l'évaluation du plan et de son impact en pointant les facteurs internes au plan qui lui donnent de la valeur. Il n'est pas de décrire chacune des actions entreprises par les différentes parties prenantes dans le cadre du plan. L'appréciation de la qualité des actions menées et de leur pertinence sera traitée dans une autre partie du rapport.

- La mise en relation des principaux acteurs nationaux. Cette mise en relation a évité le chevauchement des activités et encouragé leur complémentarité. Elle s'est surtout traduite par un partage d'informations et la mise en place de lieux d'échanges.
 - Le plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques a rassemblé les institutions ayant un rôle significatif dans l'usage des antibiotiques et des leaders d'opinion, notamment scientifiques, pour définir des axes de réflexion et d'intervention. Le plan a fédéré les actions entreprises par les différentes parties, permettant par là même, la constitution d'un réseau d'acteurs rassemblés dans le même but, dans le respect de leur diversité et de leurs compétences. Ceci est d'autant plus remarquable que l'hétérogénéité des acteurs tant en termes de missions que de ressources mobilisables pour atteindre les objectifs du plan, constituait un obstacle non négligeable.
 - Les réunions du comité de suivi et des groupes de travail ont permis l'échange d'informations et de connaissances sur les actions des différentes parties prenantes. Une telle organisation a sans doute permis de réduire le risque de redondance des actions entreprises et de rechercher des synergies.
- La légitimité du Ministère de la santé en tant que chef de file sur le sujet
 - Même si de nombreuses institutions publiques et privées participent au plan et parfois y consacrent des niveaux de ressources sans commune mesure avec ce que le Ministère de la Santé y affecte, le rôle de pilotage de la Direction Générale de la Santé relève clairement des missions de cette direction et aucun des acteurs impliqués n'en conteste la légitimité, bien au contraire.
- La présence des leaders d'opinion notamment hospitalo-universitaires
 - De nombreux experts notamment hospitaliers sont impliqués au niveau national en particulier dans le comité de suivi et ses groupes de travail. Beaucoup d'entre

eux sont d'ailleurs impliqués dans le plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques depuis l'étape de conception du 1^{er} plan. Ceci a permis que l'expertise technique dans le domaine des sciences de la vie y soit bien représentée de même que la surveillance épidémiologique, et qu'une continuité de vision s'exprime.

➤ L'engagement de la CNAMTS

- La thématique des antibiotiques fait partie des problématiques prioritaires par la CNAMTS depuis 2002. Le programme de la CNAMTS en matière d'antibiothérapie est un vaste programme systémique dirigé vers de nombreux acteurs et cibles. Il combine des actions en miroir impliquant la dyade médecins-patients : outils d'aide à la prescription mis à disposition des médecins, formation continue des médecins généralistes au bon usage de l'antibiotique et à la non prescription en partenariat avec les associations de formation des médecins libéraux et campagnes grand public TV et presse qui ont permis conjointement de diminuer la pression réelle exercée par les patients sur les professionnels de santé.
 - La CNAMTS a une très forte capacité de mobilisation et d'opérationnalité grâce, en particulier, à l'importance de son réseau de délégués de l'assurance maladie (DAM) et de médecins conseils. Elle est en mesure de « faire du volume, de la masse » de manière à pouvoir porter les recommandations de bonnes pratiques et sensibiliser, mobiliser l'ensemble des acteurs du système de santé. De plus, elle est capable de mettre en place une communication utilisant différents canaux, tous les grands outils médias, et notamment internet.
 - La CNAMTS siège aux comités plénier et restreint de suivi du Plan national. Elle travaille avec les experts du comité de suivi du Plan, avec les différents partenaires institutionnels et avec certaines sociétés savantes (SPILF notamment). Elle collabore de manière étroite avec la DGS : c'est ainsi que sont gérées les articulations des programmes de la CNAMTS avec les programmes nationaux de santé publique. La CNAMTS participe à 3 des 4 groupes de travail du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques : groupe n°2 « actions grand public, petite enfance et milieu scolaire », groupe n°3 « communication professionnelle » et groupe n°4 « système d'information, surveillance, recherche».
 - Dans le cadre du système d'information du plan, la CNAMTS a passé une convention avec l'AFSSAPS ainsi qu'avec l'Institut Pasteur pour la transmission des données de consommation d'antibiotiques remboursés en ville.
- Le travail d'organismes nationaux comme l'AFSSAPS, la HAS, le HCSP qui ont rédigé un nombre important de référentiels permettant de guider la thérapeutique anti-infectieuse et d'inciter au bon usage des antibiotiques.
- Le caractère multifacette du plan, structuré autour de faisceaux d'actions convergents :
- La concomitance d'actions sur les prescripteurs et sur les usagers pour réduire la consommation d'antibiotiques en ville
- Le meilleur exemple est la campagne « angine » organisée par la caisse nationale d'assurance maladie en concertation avec la DGS, qui a simultanément fait interagir une campagne d'information grand public sur le thème « les antibiotiques ce n'est pas automatique », la mise à disposition gratuite de tests de

diagnostic de l'angine bactérienne, conditionnée par une formation des médecins généralistes en s'appuyant sur les associations de formation continue par des experts généralistes et infectiologues.

- La mise en place d'outils permettant le suivi de l'évolution des résistances bactériennes, le recueil de la consommation des antibiotiques et l'incitation au bon usage de ces derniers :
 - La surveillance de l'évolution des résistances bactériennes, surtout au niveau des établissements de santé, qui est réalisée par les laboratoires de bactériologie ou de biologie médicale. Ceux-ci fonctionnent en réseau,
 - comme les observatoires régionaux de surveillance de l'évolution des résistances du pneumocoque,
 - l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA)²⁴
 - ou le Réseau d'alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) géré par les CCLIN dans les établissements de santé.

La participation à ces réseaux est facultative, mais avec une incitation forte des pouvoirs publics (tableau de relevé annuel des indicateurs associés aux infections nosocomiales et à l'hygiène, certification). Toutes ces données sont regroupées par l'InVS qui a la charge d'en faire une analyse plus globale. Plusieurs surveillances ont été établies. Une surveillance des infections liées aux BMR, SARM, EBLSE, bactéries productrices de carbapénémases, est réalisée. Il en est de même de la surveillance des infections nosocomiales en réanimation (selon la méthodologie du RAISIN), en néonatalogie (neocath), en hémodialyse (DIALIN), services les plus à risque de diffusion des bactéries multi-résistantes.

Cependant ces systèmes de recueil ne permettent pas d'avoir des données d'évolution des résistances bactériennes en ville ne serait-ce que du fait que les prélèvements sont rares ou effectués dans des circonstances particulières telles que l'échec initial d'un premier traitement...

- Création de centres nationaux de référence concernant chacune des bactéries surveillées et susceptibles de diffusion de la résistance (centre de référence du Pneumocoque, institut Pasteur, centre de référence du Streptocoque ...) permettant de contrôler l'évolution et d'analyser les mécanismes de résistance mis en jeu.
- La gestion finale des données par l'InVS qui a autorité sur le réseau de lutte contre les IN (CIRE, CCLIN) en collaboration avec les anciennes DDASS et l'ONERBA. Ayant la capacité de recueillir et analyser les données, d'impulser des voies de recherche, de communiquer tant avec les acteurs nationaux qu'au niveau européen, l'InVS est l'organe effecteur essentiel dans ce domaine. Son expertise et ses compétences seront indispensables à la genèse du 3^e plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques.
- Recueil des consommations d'antibiotiques. Depuis la généralisation d'une règle de recueil des consommations en DDJ (dose délivrée journalière), il est possible de suivre la consommation annuelle d'antibiotiques et de la comparer aux autres pays européens. Cette consommation peut être calculée par 1000 journées d'hospitalisation ou par jour pour 1000 habitants. Cet outil n'est pas parfait notamment en pédiatrie et dépend beaucoup du type d'infection traitée (dose journalière plus importante dans les infections complexes, en cas de malade

²⁴ L'ONERBA a pour objet de rassembler les informations disponibles concernant l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques en France, les analyser, et les comparer à celles obtenues dans les pays étrangers

fragile ou immunodéprimé dans les CHU-CHR). Le meilleur moyen de recueil des consommations d'antibiotiques en établissements de santé est à l'étude (enquête confiée au réseau ANTIBIOLOR).

- Pour la ville, un système informatisé de délivrance de la prescription médicale mis en place dans les pharmacies et la connexion aux caisses d'assurance maladie pour le remboursement de ces médicaments permettent à la CNAMTS de suivre les consommations régionales d'antibiotiques.
- Mise en place d'outils de « bon usage des antibiotiques » dans les établissements de soins :
- L'indice ICATB recueilli depuis 2006 objective l'organisation mise en place dans les établissements de santé pour promouvoir le bon usage des antibiotiques et les moyens qu'ils mobilisent. Ce score composite, noté sur 20 reflète le niveau d'engagement de l'établissement de santé, dans une stratégie d'optimisation de l'efficacité des traitements antibiotiques. En 2009, 80% des établissements de santé étaient classés en A ou en B, score démontrant le souci des établissements de santé de conduire une politique de bon usage des antibiotiques²⁵. Ce chiffre est en augmentation depuis 2006 où le score A ou B n'était atteint que par 12,9 % des établissements de santé déclarants au demeurant peu nombreux (336 établissements seulement à comparer aux 1356 établissements déclarants en 2009). Cependant, des améliorations sont attendues pour les 3% des établissements de santé qui déclarent actuellement des résultats très insuffisants.
 - Une commission d'antibiothérapie fonctionnant de façon autonome ou intégrée au COMEDIMS a été mise en place dans les établissements de santé. Dans le rapport 2009 de la DGOS concernant les infections nosocomiales, 91,9 % des établissements de santé ont une commission d'antibiothérapie devenue souvent la commission des anti-infectieux (CAI). L'augmentation du nombre de CAI est significative : elle existait dans 73 % des établissements de santé en 2006, dans 83,8 %, en 2007 et dans 89,3 % en 2008.
 - Nomination d'un référent antibiotique dans les établissements de santé : dans le même rapport 2009, 85,6 % des établissements de santé déclaraient la nomination d'un référent en antibiothérapie. Ce chiffre est en augmentation depuis 2006 où un référent n'était présent que dans 54,4 %. La présence d'un référent en antibiothérapie est plus fréquente lorsque la taille de l'établissement de santé est plus élevée.
- La participation aux actions européennes de l'ECDC, EARSS, ESAC :
- Communication régulière des données de consommation d'antibiotiques et d'évolution des résistances bactériennes
 - Participation au projet e-bug
 - Communication lors de l'atelier européen du 6-7 novembre 2008 sur les campagnes de sensibilisation du grand public sur l'utilisation prudente des antibiotiques
 - Participation d'équipes françaises à de nombreux projets de recherches financés par la DG research, la DG SANCO et l'ECDC, en particulier à 10 projets sur les 15

²⁵ Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, DGOS. Novembre 2010. Rapport national 2009 sur le tableau de bord des infections nosocomiales : <http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/rapport2009-2.pdf>

relatifs à la résistance bactérienne aux antibiotiques identifiés dans le 7ème programme de recherche (2007/2013) de la commission européenne²⁶.

- Une synergie avec d'autres plans de santé publique et, en particulier, celui destiné à lutter contre les infections nosocomiales (IN).
 - L'existence, en partie concomitante de ces deux plans a, dans les faits, permis d'accomplir certaines actions qui ont contribué à la préservation de l'efficacité des antibiotiques ;
 - Les moyens attribués aux CCLIN et aux hôpitaux pour développer des équipes opérationnelles d'hygiène ont permis de lutter efficacement contre les infections nosocomiales ;
 - La promotion des produits hydro-alcooliques dans les établissements de santé a contribué à améliorer la culture de l'hygiène au niveau des soins et participé à la maîtrise de la diffusion des bactéries multi-résistantes manuportées (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline).
 - Les surveillances des bactéries multi-résistantes dans les établissements de soins, l'alerte épidémiologique en cas de cas groupés d'infections nosocomiales, le signalement de celles-ci, ont permis de mieux appréhender la diffusion des bactéries multi-résistantes dans les établissements de santé, et de conduire les actions correctives nécessaires.

► FAIBLESSES/INCONVENIENTS DU 2ND PLAN : FACTEURS INTERNES

- Des objectifs très nombreux et non priorisés et qui n'engagent pas des acteurs essentiels :
 - En dehors des actions menées par la CNAMTS, les plans, qu'il s'agisse du 1^{er} ou du 2nd, ont été définis par des experts (réanimateurs médicaux qui se sont investis de longue date dans l'évolution des résistances bactériennes et de la pression de sélection des antibiotiques, anesthésistes, infectiologues, médecins de santé publique, bactériologistes) qui, sur la base de leurs compétences, ont retenu des orientations et des actions dont ils avaient la conviction qu'elles permettraient d'atteindre l'objectif espéré de préservation de l'efficacité des antibiotiques.
 - Il n'est donc pas surprenant de constater que certaines de ces orientations
 - ❖ n'ont pas trouvé d'acteurs pour les porter (ex : santé animale, fiche 13, les deux objectifs de l'axe recherche), ou que
 - ❖ suggérées par le politique, elles n'ont pas été définies avec suffisamment de précision lors de la conception du plan (ou par la suite) pour être ensuite déclinées en actions (ex : personnes âgées, fiche 12), ou enfin,

²⁶ Cf tableau des activités européennes en annexe IV

- ❖ demandant des coopérations parfois délicates à mettre en œuvre, elles n'ont pas été mises en place (ex : la formation initiale et la formation continue)
- Une absence de données permettant d'évaluer l'impact médico-économique des différentes interventions, qui ne permet pas de prendre en compte le degré d'efficacité des actions dans les choix stratégiques.
- Pérennité et aspects systémiques :
 - Certaines actions telles que les campagnes de communication à l'égard du grand public ont changé les représentations et pratiques de consommation ou de prescription. Toutefois, les changements ne sont pas acquis *ad vitam aeternam*. De plus, les actions sont d'autant plus pertinentes qu'elles portent concomitamment sur le consommateur, le prescripteur et l'organisation du système. Pour qu'il n'y ait pas retour vers la situation antérieure, et surtout pour réamorcer la décroissance de la consommation, des efforts supplémentaires doivent être consentis, reconduisant des actions passées et reposant sur des stratégies complémentaires, ce qui pose la question de leur coût et donc de leur financement.

- Des ressources mal identifiées pour la plupart des acteurs (hors CNAMTS) nationaux et locaux :
 - Cette question est particulièrement présente dans les établissements de santé pour lesquels il est difficile de dégager une évaluation générale de l'impact du plan même si l'on dispose de données fragmentaires pour certains d'entre eux.
 - ❖ Les missions des Commissions anti-infectieux (CAI) et des référents en antibiothérapie ont été déterminées sans moyens supplémentaires, à charge pour les hôpitaux de dégager des moyens en fonction de ces priorités : seuls quelques gros établissements ont pu dégager les ressources nécessaires à l'individualisation d'un temps dédié.
 - ❖ Deux centres régionaux de conseil en antibiothérapie mais leur financement n'est pas pérenne.
 - ❖ Si, toujours dans les établissements de santé, le plan prévoyait la mise en place d'un accord-cadre antibiotique, l'intéressement financier qui l'accompagnait, s'il a pu retenir l'attention des directions financières des établissements, ne semble pas avoir suffi à mobiliser les établissements (et les prescripteurs de ces établissements). Les informations détenues par la DGOS (non communiquées au HCSP) suggèreraient que peu d'entre eux ont bénéficié de retombées financières des suites de la signature de cet accord.
- Des outils de suivi du plan et de bilan insuffisants :
 - Même s'il existe une importante étude analysant l'impact des campagnes 2002-2007 sur les prescriptions d'antibiotiques remboursées en ville (Sabuncu, David et al. 2009), il n'y a pas, à proprement parler, de suivi de la mise en œuvre des actions, ni de leur efficacité réelle, avec une temporalité qui permette un véritable pilotage stratégique du plan.
 - Un travail important et essentiel a été réalisé dans la collecte des données tant pour le niveau de résistance que pour celui de la consommation. Pour certaines de ces données, le temps séparant la collecte de la mise à disposition des résultats peut être long (par exemple 2 à 3 ans pour les données de résistance), ce qui est un obstacle à leur utilisation pour conduire le plan. Une amélioration récente de la transmission des données a toutefois permis à l'InVS de faire un rapport final de l'évolution des résistances bactériennes en France en 2009 avant la fin de l'année 2010.
 - Des indicateurs de suivi parfois difficiles à mesurer ou peu pertinents. Deux exemples sont notables :
 - Le critère d'évaluation de l'impact du plan en matière d'amélioration de la formation initiale des professionnels de santé (médecins) est mal choisi car difficilement mesurable (le nombre de facultés organisant un diplôme universitaire sur les antibiotiques/et/ou la résistance peut être mesuré mais comment savoir combien d'étudiants ont été formés ? Cela supposerait également de s'interroger sur ce que signifie exactement l'expression « étudiants formés » : serait-ce un nombre d'étudiants inscrits alors que l'on sait qu'en 2nd cycle par exemple, la formation théorique est très peu suivie ?) En pédagogie, il est classique de rappeler

que l'évaluation guide le curriculum. L'enjeu est fort probablement d'introduire des dossiers transversaux concernant le bon usage des antibiotiques dans les épreuves de l'examen classant national qui restent l'élément incontournable de la fin du 2^e cycle des études médicales. Cet indicateur renseignerait beaucoup plus sur l'intégration de la problématique dans la formation initiale.

- Un autre exemple est fourni par e-bug, projet éducatif européen visant à sensibiliser les élèves de 9 à 16 ans à l'hygiène et au bon usage des antibiotiques. L'impact d'e-bug est mesuré par le nombre de documents ou de clics alors qu'il s'agit de participer à un processus d'acquisition des connaissances dans la perspective d'une modification des comportements des usagers du système de soins. Cet outil rencontre un succès notable : plus de 50% des enseignants de sciences et vie de la terre et 25% des écoles élémentaires (bien plus nombreuses que les collèges) ont commandé ces outils. Une autre évaluation de la portée de cette action est le nombre de visites sur le site Internet, mesure qui a surtout une signification au plan longitudinal, dans son évolution. L'impact de cette action peut être évalué par l'évolution des connaissances des élèves dont il est dit qu'elles se sont améliorées. L'impact de cette action est ainsi jugé positif. On aurait cependant besoin de plus d'information sur sa réception et son utilisation par les enseignants et sur l'amélioration des connaissances des élèves vis-à-vis du risque infectieux. On mesure aussi toute la difficulté à saisir l'impact sur le comportement d'une telle amélioration. La même remarque pourrait être faite pour les documents développés à l'égard des professionnels de la petite enfance.
- Une mobilisation incomplète de l'expertise en sciences humaines et sociales et en sciences de la communication alors qu'il s'agit, certes, de diffuser de l'information mais in fine de modifier des comportements.
 - La CNAMTS a consulté plusieurs experts de sciences humaines et sociales dans le cadre de son programme à destination du grand public. Il n'est pas certain qu'il en fut de même pour toutes les actions visant à modifier des comportements.
 - Les outils d'aide à la décision ont été construits dans les règles de l'art mais leur existence seule ne suffit pas à modifier des comportements de prescription. Au minimum, des études visant à préciser les facteurs favorisant et limitant leur appropriation et leur application, tant par les professionnels que par le public, semblent nécessaires.
- La faible implication des médecins généralistes dans les instances de suivi du plan.
 - Cette faible implication ne contribue pas à légitimer le plan auprès de ce groupe professionnel, ce qui est probablement pénalisant en termes de portage.

- Une fragilité et une inégalité des relais régionaux.
 - Elle est particulièrement ressentie au niveau des établissements de santé :
 - ❖ Les centres de conseil en antibiothérapie : ils n'existent que dans 2 régions (Pays de Loire et Lorraine) et leur pérennité n'est pas assurée.
 - ❖ Le plan prévoit que les établissements de santé se dotent de référents en antibiothérapie et ces derniers sont identifiés dans 85% des cas. Mais l'expertise au niveau régional est très inégale si on considère qu'elle ne se limite pas à la connaissance des antibiotiques mais concerne également l'expertise dans la prise en charge de situations infectieuses complexes²⁷ : n'y aurait-il pas une plus-value à envisager une mutualisation des ressources existantes (entre gros et petits établissements de santé, entre ces établissements et les EHPAD, entre ces établissements et la ville) ? Sous quelles conditions compte-tenu des mécanismes de financement aujourd'hui en vigueur ? Cette mutualisation pourrait-elle être une des fonctions des centres de conseil ?

- Visibilité du plan :
 - Les campagnes de communication financées par la CNAMTS ont bien évidemment apporté une grande visibilité à certaines actions du plan (y compris auprès du grand public).
 - Toutefois, en dehors du slogan de la première campagne de la CNAMTS, qui reste une action spécifique, la visibilité du plan en tant que telle est restée limitée. D'autres plans ont mis en place des actions de communication plus efficaces par exemple en créant des logos qui sont systématiquement utilisés par toutes les parties prenantes dès qu'elles mènent une action.
 - Les fonctions dévolues au site internet sont difficiles à comprendre. Il ne semble pas qu'il soit largement utilisé, voire même connu, par les médecins non spécialisés. Son architecture et un contenu dont la logique est peu explicite ne semblent pas répondre à des audiences et des besoins identifiés. En particulier, ce site devrait servir de portail pour le bon usage des antibiotiques par les prescripteurs en médecine de ville en établissant des liens interactifs avec les recommandations et les référentiels de l'AFSAPS ou de la HAS, afin que les utilisateurs n'aient pas à faire de longues recherches personnelles.
 - Le paradoxe est peut-être que le plan est mieux connu (et reconnu ?) par les acteurs des autres pays européens et par les instances européennes actives dans ce domaine (ECDC, Commission ...).

²⁷ Cette expertise porte sur l'ensemble de la chaîne qui va du diagnostic de situations complexes à l'élaboration de stratégies de prise en charge, la coordination de leur mise en œuvre, leur suivi et leur évaluation. Ce suppose de maîtriser le maniement des anti-infectieux mais également de savoir poser l'indication d'actions plus larges, comme l'indication et le calendrier d'une intervention chirurgicale par exemple, en tenant compte d'un contexte de fragilités multiples, de l'insuffisance rénale ou hépatique aux diverses causes d'immunodépression.

- Une réflexion insuffisante sur ce qui est véritablement 'actionnable' par un plan et avec quelle temporalité :
 - Du fait des principes qui ont présidé à sa conception (poursuite des actions engagées au cours du 1^{er} plan et engagement des actions), le 2nd plan n'a pu s'appuyer sur une analyse exhaustive des données scientifiques existantes, sur le plan français, européen, mondial et n'a pris en compte que partiellement les données probantes pour repérer les actions potentiellement efficaces et celles qui le seraient moins.
 - Les efforts en matière de formation des étudiants de médecine au bon usage des antibiotiques (sous réserve que l'on sache ce qui a été fait concrètement) ont eu un impact très limité mais la faisabilité des actions envisagées ne semble pas avoir été documentée dans une perspective de court ou de moyen termes.
 - Même si des actions bien conçues et financées étaient engagées à destination des enfants de primaire ou de collège, à quelle échéance peut-on espérer qu'elles contribuent à préserver l'efficacité des antibiotiques ? Si cette action était en partie financée par l'UE, elle a également reçu un soutien du ministère et de l'INPES qui avait pourtant peu de ressources à consacrer au plan.
- Une coordination insuffisante
 - Au sein des directions du ministère dès l'étape de conception du plan :
 - ❖ La coordination avec le plan de lutte contre les infections nosocomiales. La synergie entre ces deux plans (voir supra) est évidemment un élément positif mais à condition
 - de ne pas confondre les objectifs et les cibles des 2 plans : maîtriser les IN contribue certes à réduire la consommation d'antibiotiques dans les hôpitaux et maîtriser les résistances facilite le traitement des IN. Pour autant le bon usage des antibiotiques vise au-delà du seul champ des IN et concerne potentiellement l'ensemble des praticiens / malades soignés en établissements de santé ;
 - d'identifier clairement ce qui relève à l'hôpital du bon usage des antibiotiques indépendamment de la préoccupation de lutte contre les IN.
 - Mais également entre les parties prenantes :
 - ❖ En matière de formation des étudiants de médecine, le plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques et la réforme des études de médecine se sont télescopés. Cependant, les services de l'administration centrale impliqués dans les 2 dossiers ne semblent pas avoir été en mesure d'en anticiper les conséquences pour la bonne marche du plan.
 - ❖ Le recueil d'information sur la résistance repose sur plusieurs intervenants (INVS, CCLIN, Réseaux), tous légitimes. Cependant, ce système de recueil ne permet pas d'avoir des données d'évolution des résistances bactériennes en ville ne serait-ce que du fait que les prélèvements sont rares ou effectués dans des circonstances particulières

telles que l'échec initial d'un premier traitement... D'autres surveillances sont redondantes, ce qui, sans constituer un problème (sauf en cas de ressources limitées !), devrait susciter une réflexion en vue d'une interprétation unifiée des résultats.

- ❖ Bien qu'une grande quantité d'informations soit produite, leur disponibilité pour l'ensemble des acteurs n'est pas facilitée du fait de l'absence de mise en place d'un véritable "système d'information" concentrant les données. Le mode actuel de présentation des données (par exemple rapports, publications, site internet) n'est pas obligatoirement pertinent pour les acteurs impliqués (par exemple en termes de niveau de détail). L'utilisation des possibilités offertes par les nouvelles technologies de la communication reste limitée tant en ce qui concerne la présentation de ces données que leur mise à disposition.
- ❖ En l'absence de portail internet unique, la multiplicité des promoteurs de recommandations en faveur du bon usage des antibiotiques ne favorise pas la lisibilité des messages voire entame la crédibilité de ces recommandations par les prescripteurs et rend difficile leur intégration en pratique professionnelle de routine.
- ❖ Des processus qui n'assurent pas toujours qu'une coordination efficace est engagée entre la DGS et les diverses organisations compétentes pour le bon usage des antibiotiques (AFSSAPS, HAS, CNAMTS) et entre ces dernières, malgré la mise en place d'un groupe de travail multidisciplinaire des médicaments anti-infectieux auprès de l'AFSSAPS.

► OPPORTUNITES : FACTEURS EXTERNES QUI RENFORCENT L'UTILITE DU PLAN

- L'intérêt des ministres de la santé
 - Celui-ci est reconnu par tous les acteurs comme ayant été déterminant lors du lancement du 1^{er} plan en 2002.
- La loi de santé publique
 - Parmi les 100 objectifs de la loi de santé publique adoptée par la représentation nationale en 2004, l'un d'entre eux concernait les antibiotiques. Comme pour les autres domaines couverts par ces objectifs, ceci a eu un effet de mobilisation (voir le rapport du HCSP sur les objectifs et l'intérêt général de la loi)
- L'intérêt de l'UE et la création de l'ECDC
 - Parallèlement au 1^{er} et au 2^{ème} plan français, des actions similaires ont été conduites par la Commission européenne, en liaison avec les agences sanitaires européennes et nationales (Centre européen de contrôle des maladies (ECDC), AFSSAPS, InVS). A l'initiative de la Belgique et avec le soutien de la France, les ministres de la santé de l'Union européenne ont adressé en 2001 une série de recommandations aux institutions européennes et aux Etats membres pour qu'ils mettent en place un plan national de lutte contre les résistances aux

antimicrobiens. Le Conseil des ministres de la santé suit régulièrement les progrès réalisés dans ce domaine qui constitue un programme prioritaire pour l'ECDC. Sous la présidence française de l'Union européenne, un atelier européen a été organisé à Paris en novembre 2008 sur les campagnes de sensibilisation du public sur l'utilisation prudente des antibiotiques. Ces activités européennes peuvent dynamiser les actions du plan français, surtout lorsque des partenaires français se trouvent fortement impliqués.

- Depuis plus de dix ans, les services de la Commission européenne chargés de la santé (Direction Générale « Santé & Consommateurs » DG SANCO) et de la recherche en matière de santé (DG RTD), ont mené des activités dans ce domaine, en utilisant les ressources financières des programmes pluriannuels de santé publique et des programmes-cadre de recherche.
- Les ministres de la santé de l'Union européenne ont fortement encouragé ces activités en adoptant en novembre 2001 la Recommandation 2002/77/CE du Conseil relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine. Les Etats membres ont été invités à mettre en place une stratégie et des organismes durables de surveillance, une prescription obligatoire de tous les antibiotiques, des bonnes pratiques en matière d'hygiène hospitalière et de vaccinations. La recherche, la formation, et les campagnes publiques ont également été abordées. Cette recommandation comporte beaucoup de points communs avec les deux plans antibiotiques français. Dans ses conclusions, le Conseil des Ministres de la santé de juin 2008 a élargi ses préoccupations en matière de résistances à tous les agents antimicrobiens, en médecine humaine et vétérinaire et dans le secteur alimentaire.
- La DG SANCO de la Commission européenne est responsable des mesures législatives et des programmes concernant la santé humaine et animale, notamment dans le domaine des résistances. Elle prépare les initiatives à soumettre au Conseil santé et en assure le suivi, avec notamment une journée européenne sur l'usage prudent des antibiotiques en novembre de chaque année. Elle a publié deux rapports en 2005 et 2010 sur la mise en œuvre par les Etats membres de la Recommandation de 2001. Elle a cofinancé, à partir du programme européen de santé publique, des enquêtes d'opinion (EUROBAROMETRE) et un certain nombre de projets pertinents comme, par exemple, le suivi des consommations d'antibiotiques (ESAC), la diffusion des résistances (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS), un projet éducatif pour les jeunes (e-Bug), ...
- L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) s'intéresse, depuis sa création à Londres en 1995, aux résistances concernant les antimicrobiens. Elle émet des avis scientifiques sur la recherche de nouveaux agents, des lignes directrices pour le bon usage des antimicrobiens et préconise des restrictions aux autorisations de mise sur le marché, en coopération avec les agences nationales, dont l'AFFSAPS. Elle soutient un nouveau projet de surveillance européenne de consommation des antimicrobiens à usage vétérinaire (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, ESVAC).
- L'Agence européenne de sécurité alimentaire (EFSA) à Parme surveille la transmission des résistances par les aliments et les animaux de rente en collaboration avec un laboratoire communautaire de référence. Elle publie un

rapport annuel sur les zoonoses et la résistance antimicrobienne (*S. Aureus*, *Salmonelles*, *Campylobacter*, *E. Coli*, *Enterococci* ...)

- La création en 2005 de l'ECDC à Stockholm a permis de renforcer et de diversifier ces activités, en liaison avec les agences nationales compétentes, en particulier l'InVS. La résistance antimicrobienne constitue l'un des six programmes horizontaux de l'ECDC coordonné par D. Monnet et inclut la prévention des infections associées aux soins. A la demande de la Commission, l'ECDC a pris en charge les deux réseaux européens de surveillance (ESAC et EARSS, devenu EARS-Net). Des rapports techniques sont publiés certains conjointement avec l'EMA et l'EFSA. Un bilan de la résistance antimicrobienne est réalisé chaque année dans le rapport épidémiologique européen publié par l'ECDC.
 - La Recommandation du Conseil et les activités européennes couvrent en principe tous les axes du 2ème plan et au-delà. Certaines activités relèvent des spécificités de chaque pays qui font un rapport des progrès réalisés (ex : formation). Un tableau de correspondance entre actions du 2ème plan et activités européennes figure en annexe.
- L'intérêt de la CNAMTS pour les questions de santé publique, qui va au-delà de la nécessaire maîtrise des dépenses de santé
- La direction de la CNAMTS a exprimé une forte volonté de se préoccuper des problématiques de santé publique, avec un regard particulièrement tourné vers les assurés. Pour ce faire, d'une part la direction des assurés a été mise en place en 2005 et d'autre part plusieurs programmes de prévention et d'accompagnement ont été développés dans le but de promouvoir un parcours de soins approprié pour les usagers du système de santé. Ces programmes portent sur des thèmes prioritaires et sont pluriannuels, ce qui permet leur évaluation et leur adaptation. Le développement des programmes comprend toujours deux volets complémentaires : un volet assurés et un volet professionnels de santé. Les programmes de la CNAMTS, relatifs aux antibiotiques mais aussi à l'obésité ou au diabète par exemple, font partie intégrante des plans nationaux ministériels de santé publique.
 - La préservation de l'efficacité des antibiotiques est la preuve par l'exemple que la politique de maîtrise des dépenses de santé peut aller de pair avec une politique préoccupée de l'amélioration de la santé des populations à court et moyen termes.
- L'émergence de nouvelles résistances qui deviennent épidémiques :
- Augmentation rapide des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à large spectre en ville (*E. coli*) comme à l'hôpital (*K. pneumoniae*)
 - Inquiétude concernant l'apparition d'épidémies localisées dans les hôpitaux à *Acinetobacter species* multi-résistants, diffusion des entérocoques résistants à la vancomycine dans l'Est et le Nord de la France
 - Apparition récente en Europe de souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénémase et résistantes à la plupart des antibiotiques comme les souches dont la prévalence en Grèce est importante (production de VIM-1, sensible à l'aztréonam) ou plus récemment les souches de *Klebsiella pneumoniae*

productrice de métalloβétalactamase (souche NDM-1 sensible uniquement à la colimycine et parfois à la tigécycline).

➤ Le LIEN

- La préservation de l'efficacité des antibiotiques a tiré indirectement avantage de la mobilisation des associations d'usagers telles que le LIEN sur les questions de lutte contre les infections nosocomiales. L'action du LIEN, notamment, a permis le développement d'une politique de lutte contre ces infections beaucoup plus volontariste que par le passé et cela a de fait, créé des conditions favorables à la réalisation des objectifs du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques.

➤ La situation économique

- Dans un contexte de dépenses de santé déjà contraint, exacerbé par la crise financière qui s'est abattue sur l'ensemble des pays développés, la réduction de la consommation d'antibiotiques constitue une ligne de convergence entre intérêts économiques et de santé publique.

➤ L'absence de nouvelles molécules

- Les antibiotiques sont pour leur majorité aujourd'hui des médicaments génériques ce qui a évidemment un impact budgétaire positif pour l'assurance-maladie. Quelques produits ont été mis sur le marché mais il s'agit surtout de produits de niche. Par contre, l'état de la recherche-développement de l'industrie pharmaceutique ne laisse pas espérer la mise sur le marché de nouvelles molécules dans un avenir proche. Seules quelques substances nouvelles se trouvent à un stade de recherche clinique, dans un secteur du marché actuellement considéré comme peu rentable. Dans un tel contexte la préservation de l'efficacité des antibiotiques existants est un impératif.

➤ Les facteurs qui sont généralement attachés, en France, à un plan de santé publique :

- un outil qui signe la mise à l'agenda politique d'un problème de santé ;
- un outil qui impose une vision politique et une analyse stratégique ;
- un outil qui engage ceux qui en sont parties prenantes dans la réalisation d'objectifs ;
- un outil qui permet de rendre des comptes.

► MENACES : FACTEURS EXTERNES AU PLAN

- Des priorités politiques changeantes.
- Une multiplication des plans de santé publique (une quarantaine serait en cours actuellement, mais peu sont réellement portés au long cours en tant que priorités politiques, à l'exception des trois chantiers présidentiels : plan cancer, plan Alzheimer et plan obésité, et, de façon récurrente, des plans successifs de prévention des infections nosocomiales ou associées aux soins).
- L'« épuisement » des experts
 - Si l'investissement déterminant des experts « pionniers », principalement hospitaliers, depuis la conception à la réalisation des deux premiers plans, est à inscrire parmi les points forts, le risque d'épuisement de ces derniers constitue une éventuelle menace, pour laquelle une « relève » devra être assurée au prix de la négociation avec les directions des établissements d'origine pour dégager un temps d'expertise qui ne sera pas directement consacré aux soins, et qui au demeurant, ne débouchera pas nécessairement sur une valorisation scientifique en termes de carrière hospitalo-universitaire,.
- Une politique de préservation de l'efficacité des antibiotiques et de bon usage touche à des questions systémiques, notamment en matière de politique du médicament, de formation et de mode de rémunération des professionnels, de gestion et d'organisation des établissements de santé, de santé animale, de conception des politiques de prévention :
 - ❖ Politique du médicament :
 - Les processus de décision publique en matière de médicaments sont en France complexes faisant intervenir une multitude d'institutions (EMA, Haute Autorité de Santé, Comité Economique des Produits de Santé, ...), d'acteurs publics et privés et de logiques. La politique du médicament répond à plusieurs objectifs intriqués (sanitaires mais aussi financiers et industriels). Cette situation est peu favorable à l'intégration de la préoccupation particulière de préservation de l'efficacité des antibiotiques.
 - En droit, le bon usage des antibiotiques est fortement encadré par les indications retenues lors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et les recommandations officielles émanant des organismes concernés. Dans la pratique, les autorités compétentes ne disposent pas, en routine, de données complètes sur l'ampleur du mésusage des antibiotiques résultant d'erreurs de diagnostic ou encore de prescriptions hors AMM non justifiées.
 - Les processus de réexamen périodique des médicaments, ou de maintien de médicaments indispensables, tels qu'ils ont été mis en œuvre, ne semblent pas avoir eu d'effet incitatif au bon usage des antibiotiques.
 - Des recommandations de bonne pratique scientifiquement établies mais dont la transposition, l'intégration à la pratique médicale (exercice ambulatoire ou hospitalier) et l'impact sont questionnées par certains acteurs.

- ❖ Formation médicale :
 - Des blocages sur les questions de la formation médicale post-universitaire (ex : au moment du plan les décrets d'application relatifs au DPC n'étaient pas parus).
 - La formation médicale initiale est en plein processus de transformation et notamment dans le 2ème cycle, qui reste marqué par une juxtaposition de savoirs multiples rendant difficile la priorisation. Le peu de succès de la réforme introduisant les enseignements transversaux n'a pas été favorable à des messages concernant le bon usage des antibiotiques.
- ❖ Les modes de rémunération des professionnels de santé (médecins, pharmaciens d'officine), reposant sur le paiement à l'acte, qui n'encourage pas à des activités d'éducation du patient, et à la non prescription médicamenteuse
- ❖ En parallèle, les établissements de santé sous pression, en particulier, budgétaire, ne sont pas à même de répondre à un nombre important de contraintes et de recommandations visant à une meilleure organisation de la qualité des soins.
- ❖ Des enjeux contradictoires en santé animale du fait d'une tension entre la satisfaction d'exigences productives et la préservation de l'efficacité des antibiotiques chez l'homme. Pourtant, l'importance dans la pression de sélection des antibiotiques sur les bactéries animales n'est plus à démontrer et devient de plus en plus inquiétante avec l'utilisation des nouveaux antibiotiques des familles céphalosporines et fluoroquinolones, ainsi que la dissémination de ces bactéries à l'homme. Pour les SARM communautaires (ST 398), la transmission de l'animal à l'homme a été documentée mais sans impact clinique réel (Loeffler, Kearns et al. 2009). Par contre pour les entérobactéries BLSE, il existe des données récentes montrant leur transmission du poulet à l'homme (colonisation de la flore digestive).
- ❖ L'ancrage ancien des comportements inadaptés de prescription et de consommation. Or, les difficultés à reconnaître la pertinence et l'importance des déterminants psychologiques, économiques et sociaux des comportements et à les intégrer dans l'analyse du problème et de sa solution, réduit la portée des actions de prévention, qui à ce jour ne prennent quasiment jamais en compte la composante comportementale de la surconsommation et la surprescription médicamenteuse.

QUALITE DES ACTIONS MENEES ET LEUR PERTINENCE

VISIBILITE INSTITUTIONNELLE (FICHES 4 ET 20 DU PLAN)

La cible initiale du site était les **prescripteurs**, principalement ceux qui sont isolés, en pratique essentiellement les médecins généralistes et les médecins libéraux. L'objectif était de rendre accessible sur ce site l'exhaustivité des documents disponibles en France concernant les différentes pathologies infectieuses, l'accent étant mis en priorité sur ceux émanant des agences et autorités de santé.

Au cours du 2^e plan, l'architecture du site a été modifiée de façon à limiter le nombre de clics nécessaires pour accéder à l'information, selon une pré-sélection, axée sur la pratique. L'objectif du site évolue actuellement et vise à permettre au médecin de mettre à jour rapidement ses connaissances sur l'essentiel des pathologies infectieuses en mettant l'accent sur un nombre limité de références, les plus utiles pour la pratique, si possible en français.

Depuis 2009, le site enregistre la visite de 30 personnes par jour, soit une moyenne de 550 visites par mois, avec 3 pages vues par visite et un temps de connexion de 2 minutes. Les visiteurs utilisent le plus souvent un moteur de recherche et tapent le mot « antibiotique ».

Le site est alimenté régulièrement par le comité de pilotage du plan. Il est entretenu dans sa forme par l'expert qui préside le groupe de travail dédié et dans son contenu par le chargé de mission de la DGS.

Le site contient un certain nombre de textes réglementaires qui intéressent plus particulièrement les médecins spécialistes d'infectiologie. Le classement par date de mise en ligne n'apporte pas d'aide à la recherche. Pour certains acteurs, le fait de limiter le site aux textes ayant une validation officielle freinerait la mise en ligne de nombreuses informations non validées par l'AFSSAPS ou l'HAS, mais qui sont cependant admises par les spécialistes comme de bonnes pratiques cliniques ou thérapeutiques.

Les limites principales du site résident dans la faible connaissance de son existence et sa fonctionnalité. Le site n'était pas très convivial, il est difficile de retrouver rapidement les informations recherchées. Il paraît de surcroît peu adapté aux médecins généralistes qui en sont la première cible, peut-être du fait que des médecins généralistes n'auraient pas été conviés dans le groupe de pilotage pour exposer leurs besoins ou attentes en la matière. En fait, toute la discussion de la pertinence des outils informatiques proposés, dans la pratique de cabinet du médecin libéral, devrait être développée.

FORMATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE (FICHES 1, 2 ET 6)

Les professionnels de santé ciblés ici sont principalement les médecins.

Une action sur la formation au bon usage des antibiotiques au cours des études médicales ne peut a priori qu'être pertinente. Cette formation devrait également intéresser les autres professionnels de santé en formation initiale, comme les étudiants en pharmacie, en odontologie, les sages-femmes pour les prescripteurs, mais aussi les infirmières, aides-soignantes pour leur participation à la demande et la réalisation de soins.

Plusieurs questions restent posées :

- 1) définir le niveau d'études le plus pertinent pour aborder le bon usage des antibiotiques : le 3^{ème} cycle des études médicales, la formation médicale continue ?
- 2) identifier les acteurs de terrain ainsi que les leviers à mettre en place compte tenu de la multiplicité des intervenants, qui ne travaillent pas toujours ensemble
- 3) sensibiliser simultanément l'ensemble des instances décisionnelles (DGS, ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Commission Nationale de l'Internat et du Post-Internat (CNIPI), CNAMTS).

FORMATION INITIALE

Au cours du 2^{ème} plan, aucune des actions prévues n'a été réalisée, ni même initiée. En outre, l'indicateur proposé dans ce plan (nombre de facultés organisant un module sur antibiotiques et évolution des résistances bactériennes, nombre d'étudiants formés au cours de leur cursus) ne paraît pas pertinent par rapport aux objectifs et au regard de facteurs extérieurs au plan dont le rôle peut paraître majeur (réformes des études médicales, absence de lien interministériel).

La réforme des études médicales (dite LMD ou réforme licence master-doctorat) pourrait fournir l'occasion d'une réflexion sur ce sujet. L'enseignement au niveau du 2^e cycle des études médicales est-il le moment le plus pertinent pour l'approche de la préservation de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques ? A contrario, faut-il une approche contraignante par des questions à l'examen classant national ?

Le 2nd cycle des études médicales est destiné classiquement à l'enseignement de la sémiologie, le diagnostic et le traitement des maladies. Pour l'enseignement de l'utilisation des antibiotiques, il existe une multiplicité d'intervenants, le plus souvent sans coordination. Plusieurs disciplines sont concernées : les pharmacologues sur l'antibiotique lui-même, sa pharmacocinétique, les classes thérapeutiques, les modes d'actions ; les bactériologistes sur les micro-organismes, l'épidémiologie bactérienne, les mécanismes physiopathologiques des infections, les mécanismes de résistances, les modes d'actions des traitements ; les infectiologues sur l'utilisation de ces antibiotiques en pratique clinique²⁸. Pour certains enseignants, l'approche du bon usage des antibiotiques au cours du 3^{ème} cycle des études médicales serait, probablement, une solution pertinente et pourrait être favorisée par la réforme de la filiarisation en imposant un certain nombre d'items sur les antibiotiques et leur bon usage, dans les programmes proposés au CNIPI par les collègues d'enseignants des diverses spécialités. L'enjeu, pour que cet enseignement soit pertinent, serait alors de définir son objectif et sa forme (présentiel, participation active, observation clinique, recherche bibliographique, travaux d'écriture clinique).

FORMATION MEDICALE CONTINUE

La formation médicale continue s'inscrit soit comme complément d'une formation initiale (rôle des formations complémentaires, diplômes d'universités au cours de l'internat ou du post-internat, réunions d'enseignement postuniversitaires sur de nouveaux acquis, soit dans un objectif plus général de transformation des pratiques, comme cela peut être le cas de l'utilisation des antibiotiques, dont les règles de prescription empirique, notamment en ville, ont été modifiées au cours du temps.

Au cours du 1^{er} plan, une action de formation d'envergure a été réalisée par la CNAM à propos de l'angine, en s'appuyant sur l'utilisation du test de diagnostic rapide avant d'initier une antibiothérapie. Cette formation a été contemporaine de la campagne grand public « les

²⁸ Au cours du module 7 sur la pathologie infectieuse et tropicale et du module 11 sur les médicaments.

antibiotiques c'est pas automatique». La CNAMTS a construit un programme d'actions synergiques avec la diffusion des TDR aux médecins, le financement de formations de professionnels à grande échelle dont l'organisation a été déléguée aux organismes de formation de terrain agréés (25 000 à 30 000 professionnels ont été touchés) et une communication média grand public. Le fait de solliciter l'expertise de médecins généralistes ainsi que des référents infectiologues pour mettre en œuvre cette campagne a facilité le processus d'identification des prescripteurs.

Les actions prévues dans le 2nd plan n'ont pu débiter car elles n'avaient pas été précisément déterminées et les leviers n'avaient pas été identifiés, pour des raisons externes mais prévisibles : réforme en cours de la formation médicale continue, absence de décrets d'application...

Certains acteurs redoutent que les conseils de DPC par spécialité, qui définiront des besoins par spécialité, ne freinent la mise en place de programmes de formation transversaux comme le bon usage des antibiotiques.

Cependant depuis 2007, un certain nombre d'enseignements complémentaires (voire de type formation universitaire continue) dans le domaine du bon usage des antibiotiques ont été mis en place au sein des diplômes d'université ou interuniversitaires des anti-infectieux ou d'antibiothérapie (une dizaine en France) et de formations continues conventionnées par l'organisme gestionnaire conventionnel (OGC), organisées sur un ou deux jours par des associations de médecins généralistes.

En 2009, 38 formations portant exclusivement sur l'antibiothérapie ont été recensées, ayant formé 693 médecins sur des séances de 2 jours le plus souvent, selon le cahier des charges OGC, avec un expert infectiologue et un animateur ou expert médecin généraliste ou spécialiste (soit 1 147 journées de formations). Ceci montre l'importance des formations en régions, que le 3^{ème} plan antibiotique ne doit pas négliger, même si les contenus et les modalités pédagogiques peuvent être précisés pour être plus synergiques avec le plan.

En conclusion de cet axe sur la formation, il est regrettable que le 2nd plan n'ait pas permis d'engager une réflexion universitaire, notamment sur une approche pédagogique des messages à transmettre ; ni de recenser et d'évaluer les actions de formation, en particulier celles faites en région alors qu'il existe depuis quelques années, d'une part des enseignants universitaires de médecine générale et d'autre part des associations de formation continue certifiées, qui travaillent sur les méthodes pédagogiques de transmission du savoir et de modification des pratiques. On peut regretter également que certains infectiologues responsables des diplômes universitaires n'aient que très rarement inscrit en priorité dans les programmes le problème de la pression de sélection des antibiotiques et des résistances bactériennes.

Le maintien de cet axe est bien sûr essentiel et requiert, pour la formation médicale continue :

- que l'action de la DGS permette de prioriser dans le cadre du DPC des actions de santé publique en faveur du bon usage des antibiotiques et de la prévention des résistances bactériennes aux antibiotiques ;
- de prendre appui sur l'expérience des médecins notamment libéraux, en particulier des médecins généralistes qui se sont investis dans la formation médicale continue ;
- de mobiliser les leviers opérationnels constitués par les relais régionaux (ARS, associations de formation universitaires, associations libérales agréées ...) pour favoriser et impulser les actions en s'appuyant sur les réseaux existants.

EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES

Ce chapitre a été individualisé des actions de formation continue dans le 2nd plan. Dans le cadre d'un 3^{ème} plan, l'évaluation des pratiques professionnelles pourrait être intégrée dans la formation médicale continue si elle était considérée comme partie intégrante du DPC.

Les actions mises en place dans le 2nd plan concernent essentiellement le milieu hospitalier et permettent plutôt d'évaluer les structures et les moyens mis en place dans les établissements de santé pour favoriser le bon usage des antibiotiques que les pratiques individuelles. L'élaboration des recommandations de la HAS en 2008 concernant la « stratégie d'antibiothérapie et la prévention des résistances bactériennes en établissements de santé » intègre une évaluation des structures reprises dans ICATB, l'indicateur composite de la politique de bon usage des antibiotiques faisant partie du tableau de bord annuel de lutte contre les infections nosocomiales.

Un certain nombre d'EPP ont été réalisés dans le cadre de la certification des établissements de santé. Il est difficile de savoir si certaines portaient sur le risque infectieux, ceci relevant du choix des établissements.

De même, sur la base des recommandations de 2008, une démarche d'amélioration et d'évaluation des pratiques professionnelles a été initiée en 2010 par la HAS, avec les collèges professionnels en cours de constitution (actuellement 5 collèges constitués participent à cette démarche). Il sera indispensable que cette action se poursuive au cours du 3^{ème} plan, complétée par des objectifs précis de diffusion, une incitation forte à l'appropriation, une évaluation nationale de ces démarches.

Dans le cadre de la certification v2010, qui va intéresser la plupart des établissements de santé, une nouvelle incitation aux EPP est déjà demandée notamment en ce qui concerne la gestion du risque infectieux. La HAS est en train de se doter d'un outil informatique permettant d'intégrer en ligne les rapports de certification, ce qui pourrait permettre à l'avenir d'analyser plus finement les actions entreprises dans les établissements de santé en ce qui concerne les EPP sur le bon usage des antibiotiques.

MISE A DISPOSITION D'OUTILS D'AIDE A LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE ET AMELIORATION DU DIAGNOSTIC (FICHES 3 ET 5)

Des recommandations ont été élaborées de façon concomitante et complémentaire par différentes institutions qui portent des discours ou des messages complémentaires et non antagonistes sur ce sujet: CNAMTS, HAS, AFSSAPS, sociétés savantes. Elles concernent notamment l'élaboration d'arbres décisionnels thérapeutiques sur les infections broncho-pulmonaires²⁹, les infections urinaires et MST (AFSSAPS)³⁰, des grilles d'évaluation des pratiques professionnelles (HAS)³¹, des conférences de consensus sur les méningites

²⁹ <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Antibiotherapie-par-voie-generale>

³⁰ http://www.afssaps.fr/var/afssaps_s...

³¹ http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recomman_dations.pdf

bactériennes (Anonyme 2009), sur l'antibioprophylaxie chirurgicale (SPILF, SFAR)³², des recommandations pour la prise en charge du SARM communautaire (HCSP)³³.

La pertinence des actions du plan pour ce domaine est forte, mais la question de l'appropriation des différents outils par les médecins dans leur pratique est maintenant déterminante.

Ainsi, en premier lieu, la diffusion de ces documents jusqu'au cabinet du médecin semble encore trop limitée, les acteurs de terrain, malgré les mises à jour dans les journaux professionnels ou la communication des sociétés savantes au travers de leurs congrès et de leurs enseignements, ne sont pas toujours au courant de leur parution.

Il convient aussi de distinguer la production et la diffusion d'outils d'aide à la prescription (ex : les recommandations de bonnes pratiques) de leur appropriation par les professionnels, notamment lors de l'évaluation des pratiques professionnelles. Les travaux de l'Institut de recherche en économie de la santé (IRDES) ont montré que trois grands facteurs sont susceptibles de réduire la prescription : l'appartenance à un réseau de soins ou de santé, la formation, l'attitude vis-à-vis de la visite médicale, en particulier dans le domaine des antibiotiques. Il faut donc d'autres interventions et la transmission de ces documents essentiels pour la pratique a besoin d'être accompagnée, expliquée. Le DPC, au delà de l'évaluation des pratiques professionnelles, pourrait être un outil essentiel pour l'application et l'appropriation de ces recommandations par ceux qui sont le plus concernés par la pathologie traitée.

D'autre part, la mise en œuvre de certains de ces outils est une action en soi, qui demande des compétences et des ressources particulières, ce qui n'a pas été anticipé par le plan. C'est le cas, comme il a été dit précédemment, du site internet du plan antibiotiques³⁴, mais aussi de la publication du bulletin « info-Antibio », hébergé sur le site de la SPILF et surtout connu des spécialistes de maladies infectieuses.

Un effort très important a été fait par la CNAMTS avec les visites confraternelles ou les visites de délégués de l'assurance maladie (DAM) qui apportent au médecin généraliste une documentation établie par les sociétés savantes ou la HAS, associée à une analyse de sa propre prescription d'antibiotiques. La pertinence des actions ciblées sur le dépistage des angines à Streptocoque B-hémolytique du groupe A, sur la bronchite aiguë et la rhinopharyngite d'origine virale est haute. D'avril à juin 2009, 40 000 visites de DAM ont été réalisées dont certaines sur les infections respiratoires hautes, dont l'angine, et la promotion du TDR. Faute d'informations, il n'a pas été possible au cours du travail du HCSP d'évaluer l'impact de ces visites.

Concernant l'amélioration du diagnostic, le TDR représente une avancée importante dans le diagnostic des angines bactériennes à Streptocoque B-Hémolytique du groupe A ; c'est le premier test diagnostique biologique mis à la disposition de médecins non biologistes et pouvant être utilisé au cabinet du généraliste ou du spécialiste. C'est une des actions les plus pertinentes et les plus réussies du 1er plan. Ceci tient, comme on l'a déjà souligné, au regroupement des acteurs : CNAMTS, associations de médecins généralistes, experts infectiologues et généralistes, et à la synergie opérée avec les actions de formation conventionnelle et les campagnes grand public.

Cependant, alors que l'on estime à 10 millions le nombre de cas d'angines par an, seuls 2 à 3 millions de TDR ont été distribués par l'assurance maladie. On peut donc craindre une sous-utilisation de ces TDR par les professionnels (Cornaglia, Robinet et al. 2009). Le bilan de la DGS

³²<http://www.sfar.org/article/669/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle-patients-adultes-cc-2010>

³³ http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20091020_previncutsarm.pdf

³⁴ <http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/>

indique que 32% des médecins utilisent régulièrement le TDR angines en 2009, soit une diminution de 8% des commandes par rapport à 2008. C'est probablement la raison pour laquelle les interventions de la CNAMTS auprès des médecins généralistes, par l'intermédiaire des DAM et des médecins conseils ont mis l'accent sur l'usage du TDR et l'antibiothérapie dans l'angine depuis 2009. La mesure de l'impact de ces interventions devra cependant être effectuée puisqu'elles ne sont pas organisées dans le même contexte programmatique que la campagne angine 2003-2004. Il serait également important de comprendre les raisons motivant la non-utilisation des tests de dépistage du streptocoque β -hémolytique du groupe A (effet de la baisse globale de prescription d'antibiotiques, moindre besoin d'utiliser le TDR pour 'convaincre' le patient ou ses parents de s'abstenir de prescription antibiotiques,...).

Néanmoins, l'accès aux TDR fait l'objet de mesures de facilitation : la distribution des kits de tests reste gratuite sur demande des médecins, les articles L.6211-1 et L6211-2 de l'ordonnance N°2010-49 du code de santé publique permettent l'utilisation des TDR par tout médecin non biologiste.

Concernant l'utilisation des autres tests de diagnostic, sur laquelle le 2^{ème} plan prévoyait d'agir, le bilan est moins positif. Ainsi, l'utilisation des bandelettes urinaires n'est pas plus fréquente en fin qu'en début de plan. Pourtant, selon la recommandation de l'Afssaps relative au traitement des infections urinaires³⁵, la bandelette urinaire est un outil déterminant du diagnostic rapide des infections urinaires non compliquées en ville, qui peut éviter un certain nombre d'exams complémentaires inutiles et permet une délivrance rapide d'antibiotiques adaptés au résultat de la lecture et à l'épidémiologie locale. A contrario, ce dispositif médical est très utilisé dans les établissements de santé, aux urgences notamment, pour guider le diagnostic, même si une meilleure formation à sa lecture pourrait être pertinente.

ACTION VERS LE GRAND PUBLIC ET LES PROFESSIONNELS DE LA PETITE ENFANCE (FICHES 7, 8 ET 9)

La CNAMTS a développé sur plusieurs années, en lien avec la DGS, la DGAS et la SFP, une politique cohérente de communication sur les ATB en direction du grand public et de différentes cibles : parents de jeunes enfants et professionnels non médicaux, assistantes maternelles, directrices de crèche, personnel de PMI, etc. Dans la communication médiatique, le choix des cibles — adultes actifs et parents de jeunes enfants — est justifié. Les premiers subissent la pression d'une attente de retour rapide au travail en cas de maladie. Et les jeunes enfants sont les plus gros consommateurs d'antibiotiques.

La consommation des antibiotiques a une dimension psycho-sociologique. C'est pourquoi la CNAMTS a travaillé avec des experts en sciences humaines pour cerner et analyser les résistances à une diminution de cette consommation. L'antibiotique est un médicament à la fois tout-puissant et familier, tant pour le médecin que pour son patient. Cette concordance des représentations entraîne les prescriptions inappropriées. Pour justifier l'absence de prescription des antibiotiques, le médecin a bénéficié du TDR. Quant à la communication en direction du grand public, elle devait contribuer à diminuer la pression du patient et à mieux comprendre le champ d'action des antibiotiques.

Un élément de contexte favorable est que la communication pour une utilisation adaptée des antibiotiques s'inscrit dans un contexte scientifique positif : il n'y a plus de débats d'experts à

³⁵http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/87713fb6508e3ba881f2204e9e92ba26.pdf

son sujet, pas d'incertitude. Le risque est connu, bien délimité et le moyen de le gérer est clair et efficace.

Ainsi, depuis 2002, les campagnes de communication grand public, de plus en plus pédagogiques, ont cherché à :

- déconditionner le réflexe de consommation (« les antibiotiques, c'est pas automatique » (2002-2006) ;
- faire la distinction entre infections virales et bactériennes (« quand c'est viral, pas d'antibiotiques » (2007-2009) ;
- introduire la notion de résistance aux antibiotiques « utilisés à tort, ils deviendront moins forts » (2010).

Les ressources du web ont aussi été exploitées : bannières, site Ameli-santé, Facebook ... L'utilisation de ces outils est difficile à évaluer. Notons que l'accès aux informations sur les infections virales ou bactériennes courantes dans Internet n'est pas toujours très aisé. Le site antibiotiques pas automatiques n'existe plus dans sa forme initiale et nous n'avons pas eu d'éléments pour évaluer son impact.

La stratégie de la CNAMTS tire le meilleur parti des ressources dont elle dispose. Ressources financières tout d'abord. Elevées au moment du lancement de la première campagne médiatique antibiotique en 2002 (8 M€), puis en diminution les années suivantes pour atteindre 3 M€ en 2010. La pérennité de ce financement serait problématique. Ceci serait bien sûr très préjudiciable et ne ferait qu'accentuer le retour du public vers des prescriptions inadéquates. L'autre ressource notable — mais très difficile à chiffrer — est le réseau des caisses primaires qui répercutent puissamment la communication.

LES CAMPAGNES ET LEUR DECLINAISON

Afin d'établir sa stratégie de communication, la CNAMTS a consulté de nombreux experts, notamment des chercheurs en sociologie et anthropologie de la maladie et réalisé de nombreuses rencontres et discussions de groupes avec les acteurs. Cette stratégie, définie en concertation avec le Ministère de la Santé, consiste en la diffusion saisonnière à la télévision, sur les chaînes hertziennes et câblées, de spots, à laquelle est consacrée une part importante du budget (autour de 80%). Cette communication est déclinée et relayée de nombreuses manières, notamment dans des messages et des chroniques d'information à la radio, plus longs et explicatifs, ainsi que dans des publi-communiqués dans la presse. Elle est soutenue par des relations presse afin que le sujet Antibiotiques soit traité dans les quotidiens et magazines sous forme d'articles.

Au démarrage des campagnes de prévention de la CNAMTS, il s'agissait de créer un réflexe. La signature de la campagne de 2002 : « les antibiotiques, c'est pas automatique » a rencontré un grand succès. Elle est devenue une sorte de proverbe. Ce succès a sa contrepartie : cette signature peut faire écran et donner un faux sentiment d'assurance alors que les changements de comportement restent superficiels et insuffisants. La première campagne a bien provoqué une chute notable dans la prescription des antibiotiques, puis cette tendance s'est ralentie, voire légèrement inversée récemment. Donc, après un premier succès, il s'est agi d'installer, de pérenniser un comportement, et cela s'avère plus difficile. Il fallait aussi dépasser la formule (la signature) pour donner des précisions, des clés pour comprendre la distinction entre maladies virales et bactériennes. Cela a été l'objet de la campagne 2007-2009, fondée sur deux spots télévisés mettant en scène des parents ou des adultes actifs qui appliquaient les bonnes pratiques. Les messages ont aussi évolué en ce sens que le locuteur n'est pas le médecin, mais un

membre de la famille — enfant, belle-mère— l'effet attendu étant celui d'une plus grande proximité. Il est remarquable qu'alors que la fameuse signature (antibiotiques pas automatiques) n'était pas présente dans ces spots, aux post-tests, 53% des personnes qui déclaraient avoir vu la campagne ne citaient que la signature. A ces mêmes post-tests, 1 personne sur 2 avait enregistré le message : viral=pas d'antibiotiques.

Dans la campagne lancée en Novembre 2010, qui comprend des annonces dans la presse et un spot télévisé, deux pathologies sont désignées : l'angine — pour laquelle le test de diagnostic rapide permet aux médecins de décider d'un traitement antibiotique ou pas — et la bronchite aiguë d'origine virale. La question de l'angine virale ou bactérienne est traitée dans le spot. La signature, « les antibiotiques, si on les utilise à tort, ils deviendront moins forts » fait allusion au problème de résistance bactérienne tel qu'il peut être vécu au plan individuel. Il s'agit en effet d'une notion scientifique complexe qu'il n'est pas possible d'aborder précisément dans des espaces publicitaires réduits.

La communication télévisuelle est diffusée durant 3 ou 4 semaines avec une très bonne performance : 80% de pénétration des cibles ; des spots vus entre 6 et 8 fois, selon les campagnes, par les personnes interrogées lors des post-tests.

Les déclinaisons hors-média des campagnes ont notamment consisté en la distribution massive de brochures par l'intermédiaire des caisses primaires, des PMI, des mairies, des associations familiales, ainsi que dans les cabinets des médecins qui le désirent. Des partenariats presse ont été établis dans ce sens, ce qui a permis par exemple qu'une brochure soit encartée dans Santé-Magazine.

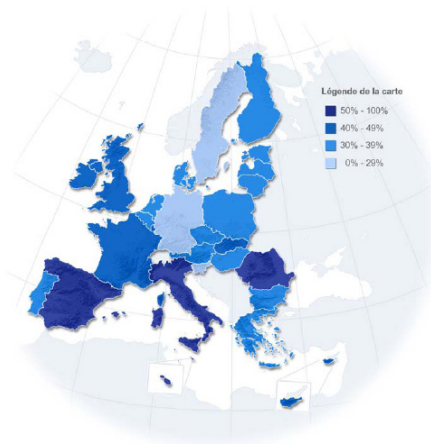
Les documents d'évaluation du programme de communication grand public de la CNAMTS sont des baromètres annuels qui comprennent :

- données qualitatives et quantitatives relatives à la consommation d'antibiotiques : en volume et en valeur, par classes d'âge, sexe, ...
- données qualitatives relatives aux comportements de consommation : observatoire d'opinions, attitudes et connaissances des patients et des médecins face aux antibiotiques (sur la base des visites des DAM et des médecins conseils).
- Des données quantitatives relatives aux connaissances sur les maladies virales et bactériennes et sur les résistances bactériennes.

Ces baromètres, très complets, permettent de suivre les évolutions sur les cinq dernières années des comportements de consommation des antibiotiques et des attitudes à l'égard de ces produits. Ils permettent de mieux comprendre les variations observées dans la prescription. Il est à noter que, dans leur majorité, les répondants ne remettent pas en question la prescription des médecins lorsqu'elle ne comprend pas d'antibiotiques. On retrouve une donnée habituelle : la confiance globalement importante dans les praticiens.

Deux enquêtes d'opinion « EUROBAROMETRE » spécialement consacrées à la résistance antimicrobienne, réalisées en 2002 et 2009 auprès d'un échantillon représentatif de citoyens européens, viennent confirmer le succès des campagnes de la CNAMTS par rapport aux actions menées dans d'autres pays.

Dans l'enquête d'opinion grand public Eurobaromètre 2010, 42 % des personnes interrogées ont pris des antibiotiques au cours des 12 derniers mois (40 % pour la moyenne européenne). La France se situe au 8^e rang des pays enquêtés concernant la prise d'antibiotique déclarée, à égalité avec l'Angleterre, comme le montre la figure suivante :



La résistance antimicrobienne, Eurobaromètre spécial 338, avril 2010

http://ec.europa.eu/public_opinion/index_fr.htm

Ces antibiotiques sont prescrits par un médecin dans 97 % des cas (moyenne européenne 95%). L'indication de cette antibiothérapie concerne la bronchite aiguë (20 % des cas contre 17% pour la moyenne européenne) et la rhinopharyngite dans 12 % des cas (moyenne européenne 12%). Par contre la grippe est moins souvent associée à la prescription d'antibiotique en France, comparativement à beaucoup d'autres pays européens (8 % versus 20 % pour la moyenne européenne). Les Français se souviennent mieux que tous les européens d'avoir vu une campagne d'information sur les antibiotiques (67% versus 37 % pour la moyenne en Europe), mais font partie de ceux qui ont le moins changé leur attitude vis-à-vis des antibiotiques (modification d'attitude chez 29 % versus une moyenne européenne de 62%). Huit Européens sur dix (81% exactement) partagent l'avis selon lequel « Tout le monde a un rôle à jouer pour garantir que les antibiotiques restent efficaces ». Enfin les Français sont parmi les mieux informés concernant les antibiotiques (avec 33 % de bonnes réponses à l'ensemble des questions posées versus 39 % pour la Suède et 31 % pour la Grande-Bretagne). Depuis l'enquête Eurobaromètre réalisée en 2002, le nombre de personnes ayant pris des antibiotiques en France est passé de 45 % à 42 %.

Il est impossible d'analyser l'évolution des autres données, notamment celles relatives aux connaissances. Mais il semble hautement probable que celles-ci, parmi les plus élevées en Europe soient liées aux campagnes d'information de la CNAMTS. Cependant, malgré une connaissance du mode d'action des antibiotiques, de leur inefficacité en cas d'infection virale, la modification des comportements vis-à-vis des antibiotiques reste faible. Ceci peut relever de deux hypothèses : le manque d'adhésion à ces connaissances objectives et/ou le système de croyances personnelles ; le rôle de contraintes sociales, et notamment professionnelles, dans la non modification des comportements.

LA COMMUNICATION EN DIRECTION DES PROFESSIONNELS DE LA PETITE ENFANCE

La thématique « petite enfance » a été retenue comme priorité par la CNAMTS et le Comité national de suivi du Plan. Dans ce cadre, les actions se sont réparties entre différents acteurs :

- la CNAMTS a surpondéré ses investissements médias sur cette population cible,
- la DGAS et la CNAMTS , en lien avec la SFP, ont élaboré un DVD destiné aux assistantes maternelles mettant en scène les recommandations de bonnes pratiques,
- le CHU de Nice (Pr P. Dellamonica) a coordonné la mise en œuvre du projet e-Bug.

LE DVD INFECTIONS ORL ET BRONCHIQUES DES JEUNES ENFANTS : REPERES AU QUOTIDIEN

Cet outil de prévention, destiné aux assistantes maternelles, a été conçu et produit en 2008 en interaction avec ces professionnelles qui travaillent dans l'isolement. Elles ont bien accueilli cette initiative qui venait combler une attente. Le DVD met en scène un dialogue entre deux pédiatres et des assistantes maternelles qui posent des questions concrètes sur les pathologies du jeune enfant et l'utilisation de thérapeutiques adéquates.

Au plan de sa distribution, cet outil, diffusé à 150 000 exemplaires entre 2008 et 2010, a largement dépassé sa cible — les assistantes maternelles par l'intermédiaire des caisses primaires, des DRASS et des collectivités locales — et est aussi réclamé par les parents, les crèches, les instituts de formation des auxiliaires de puériculture. Cependant, des informations précises sur l'utilisation et l'impact de cet outil ne sont pas disponibles.

LES ACTIONS EN DIRECTION DES EQUIPES DE STRUCTURES COLLECTIVES DE GARDE DES JEUNES ENFANTS

Le guide pratique « Collectivités des jeunes enfants et maladies infectieuses » est destiné aux responsables crèches. Il vise à donner des repères sur les conditions d'éviction, très limitées, et les modalités de prise en charge des pathologies banales de l'enfant, et sur les conditions de retour. Produit en novembre 2006, il a été diffusé à 104 000 exemplaires entre 2006 et 2010 et envoyé par la CNAMTS aux caisses primaires pour diffusion aux responsables de crèches. En amont de l'envoi aux personnels de la petite enfance, 5 100 exemplaires ont été envoyés par la Caisse nationale aux institutionnels locaux — maires des villes de plus de 20 000 habitants, directeurs des conseils généraux et régionaux, directeurs des CAF— pour les informer de cette action.

La brochure « Infections ORL et bronchiques des jeunes enfants : des repères au quotidien » réalisée en 2006, est destinée aux équipes des structures de garde. 120 000 exemplaires de ce guide ont été diffusés par l'intermédiaire des caisses primaires. Et comme pour le guide pratique, 5100 exemplaires ont été envoyés par la caisse nationale aux institutionnels locaux.

L'évaluation de l'impact de ces outils n'est pas faite.

UNE EXTENSION DE CES ACTIONS

Ces actions, notamment la distribution du DVD, ont été étendues vers un public plus large et des relais d'information ont été organisés par la moitié environ des caisses primaires (50) en lien avec les acteurs de terrain. Ces outils ont été diffusés à l'occasion d'événements : lors de conférences débats, de réunions en Relais Assistantes Maternelles, dans les PMI lors de rencontres entre parents et assistantes maternelles. Ils ont été intégrés dans des actions partenaires : principalement au cours de la formation générale des futures assistantes maternelles (avant agrément) ou lors d'actions de professionnalisation. Quelques caisses primaires, en collaboration avec les caisses d'allocations familiales, utilisent le DVD pour des actions d'information des parents.

LE PROJET EUROPEEN³⁶ E-BUG

Mise en place dans un premier temps en Grande-Bretagne, cette action initiée par le Professeur Dellamonica, le CHU de Nice et la DGS a été lancée en France fin 2009. Elle est destinée aux écoliers de CM1 & CM2 et aux collégiens de 6^{ème} et 3^{ème}. Elle comprend un pack pédagogique pour les enseignants, imprimé à 48 000 exemplaires et diffusé par l'INPES et le ministère de l'Education nationale, et un site internet³⁷. Les enseignants peuvent aussi télécharger le pack pédagogique sur le site e-bug ou sur le site de l'INPES.

Cette action a pour objectif d'apporter des connaissances sur les micro-organismes, la transmission, la prévention et le traitement des infections dans un programme qui se substitue à d'autres enseignements de SVT, une des retombées attendues étant un comportement citoyen et une consommation ultérieure éclairée d'antibiotiques. L'objectif est d'agir sur l'aspect culturel de la demande de prescription, d'installer le support des changements de comportement pour les générations futures. Le site internet comprend des quizz, des jeux, des modules de contrôle de connaissance. Les outils ont été préparés avec la collaboration de l'INPES. La DGS a financé la mise en place et la coordination de ce projet à hauteur de près de 20 000€. La CNAMTS a financé l'impression des outils pédagogiques pour un montant de 67 000€, soit 50% du budget.

L'information sur cette action a été diffusée par un courrier adressé à partir de Septembre 2009 à l'ensemble des écoles élémentaires et des collèges en France et à des personnes-clés de l'Education Nationale. A ce jour, cet outil rencontre un succès notable : il concerne 90% des enseignants des SVT des collèges, soit 12 945 professeurs et 20% des écoles élémentaires (bien plus nombreuses que les collèges), soit 18 064 enseignants. Une évaluation de la portée de cette action est le nombre de visites sur le site Internet, mesure qui a surtout une signification au plan longitudinal, dans son évolution.

L'impact de cette action peut être évalué par l'évolution des connaissances des élèves, ce qui ne présage en rien leur comportement futur de consommation d'antibiotiques mais constitue un pas dans la bonne direction. Bien qu'aucune évaluation globale précise ne puisse être faite, les promoteurs du projet affirment qu'elles se sont améliorées. Un questionnaire de satisfaction

³⁶ Il concerne 18 Etats-membres de l'U.E et a été cofinancé par la Commission à hauteur de 112.000 €.

³⁷ http://www.e-bug.eu/fr_home.aspx?ss=1&cc=fr&t=Bienvenue%20sur%20le%20site%20e-Bug!

destiné aux enseignants est disponible sur le site e-Bug. Un suivi devrait donc être opéré, bien que ce genre d'investigation soit sujet à des biais difficilement quantifiables.

Cette initiative est certainement positive. Cependant, du fait que ses retombées positives attendues en termes de consommation d'antibiotiques sont à long terme, il serait souhaitable de disposer de plus d'information sur sa réception et son utilisation par les enseignants et sur l'amélioration des connaissances des élèves. Il n'y a actuellement pas assez de recul pour procéder à une évaluation en bonne et due forme, mais celle-ci devrait être mise sur l'agenda.

Il est à noter qu'une incertitude pèse sur la continuité de cette action : l'agence britannique qui s'occupe de la maintenance et de la mise à jour du site Internet réclame une cotisation de 3000 € par an, somme demandée par les initiateurs d'e-bug depuis 6 mois à la DGOS qui n'a pas encore donné suite. Au vu de l'importance de l'investissement français pour lancer cette action, il serait regrettable de ne pas disposer des fonds peu importants permettant sa continuité.

ARTICULATION AVEC LA GESTION PLUS GLOBALE DU RISQUE INFECTIEUX (FICHES 10, 12 ET 13)

Cette articulation était un objectif ambitieux dont la déclinaison concrète ne semble pas avoir été suffisante à l'exception de ce qui relève des infections associées aux soins.

Les actions menées dans le cadre du plan de lutte contre les infections nosocomiales ont créé, dans les faits, une véritable synergie avec le plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques, en intégrant de façon explicite des objectifs de la lutte contre l'antibiorésistance et en définissant des actions et des indicateurs communs.

Jusqu'à présent, une démarche allant dans le sens d'objectifs définis en commun n'a pas été concrétisée dans le cadre de la politique vaccinale, alors qu'il est vraisemblable que celle-ci, en réduisant la fréquence de certaines pathologies bactériennes, peut avoir des effets sur la réduction de la consommation des antibiotiques et le développement de souches résistantes.

En particulier, la vaccination contre le pneumocoque (Prévenar®, PCV-7) a probablement eu peu d'impact sur les consommations d'antibiotiques en ville et cet impact ne peut être évalué sur les consommations à l'hôpital. En revanche, si aucune étude ne permet aujourd'hui de mesurer l'impact respectif de ces deux politiques sur la résistance bactérienne, notamment du fait que les effets de ces deux politiques ne sont jamais analysés de façon conjointe, il est raisonnable de supposer qu'elles ont eu des effets conjugués, voire synergiques : le vaccin conjugué anti pneumococcique heptavalent a été introduit en France en 2003, avec une AMM initialement restreinte aux enfants à risque de maladie grave. La diminution de consommation de pénicillines, déjà amorcée depuis 2002, s'est poursuivie de façon très nette jusqu'en 2004, pour se stabiliser ensuite jusqu'en 2008. Lorsque la vaccination a été étendue à tous les enfants âgés de moins de 2 ans, la couverture vaccinale a rapidement progressé (Gaudelus, Cohen et al. 2007), dépassant 80 % des enfants âgés de 12 mois dès 2007. C'est pourtant dès 2002, que l'évolution très favorable enregistrée jusqu'en 2008 des résistances du pneumocoque aux aminopénicillines ainsi qu'aux macrolides avait débuté³⁸. Toutefois, la généralisation du vaccin conjugué s'est accompagnée d'une diminution importante du portage pharyngé de pneumocoques et

³⁸ Avec une baisse de 53% à 32% de la prévalence de la perte de sensibilité à la pénicilline et la disparition quasi complète des souches invasives résistantes au céfotaxime (Données InVS 2008). http://www.invs.sante.fr/presse/2010/le_point_sur/vaccination_pneumo_050710/index.html

notamment de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline, pouvant suggérer un effet synergique de la baisse de consommation d'antibiotiques et de la vaccination sur le niveau de résistance des pneumocoques (Cohen, Levy et al. 2010).

Aucune action concernant le bon usage des antibiotiques dans le groupe des personnes âgées n'a été engagée. Le plan et son bilan ne permettent pas non plus de comprendre quelle était la nature du problème dans ce groupe de population défini comme les personnes de 65 ans et plus.

En matière de santé animale, si, dans l'absolu, il était logique que le contrôle de l'utilisation des antibiotiques en agriculture et par les vétérinaires soit une préoccupation affichée par le ministère de la santé, le risque est grand comme en témoigne le bilan de cet objectif, que le Ministère de la santé ait, en fait, peu de leviers d'action et que cela ne conduise à une dispersion des efforts. D'autres modalités d'action devraient être envisagées.

Un avis scientifique commun de ECDC, EMA, EFSA et du comité européen sur les risques sanitaires émergents a été publié en octobre 2009 sur la résistance aux antimicrobiens, axé sur les infections transmises à l'homme par les aliments et les animaux dans le contexte de la mondialisation. La France a souscrit aux conclusions du Conseil santé en juin 2008, visant à couvrir les aspects vétérinaires et alimentaires « par un mécanisme intersectoriel doté d'un mandat approprié ». Il serait intéressant de savoir quelles suites concrètes la DGS compte donner à cet engagement.

ETABLISSEMENTS DE SANTE (FICHES 14 ET 15)

La HAS en Avril 2008 a diffusé des recommandations concernant la stratégie d'antibiothérapie et de prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Ces recommandations sont postérieures à l'élaboration du 2^e plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques, mais reprennent un certain nombre de leviers déjà mis en place à la suite de la 14^e conférence de consensus de la SPILF, sur « Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ? Comment préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient ? » et les indicateurs du rapport informatisé annuel de lutte contre les infections nosocomiales :

- ❖ Organisation générale de la prescription des antibiotiques insistant sur la durée de l'antibiothérapie, la prescription nominative, la délivrance informatisée séquentielle, la ré-évaluation périodique du traitement antibiotique du patient par un médecin senior (éléments contenus dans l'indicateur annuel ICATB)
- ❖ Détermination des missions des Commissions d'antibiothérapie (ou commissions des anti-infectieux, CAI) dans tous les établissements de santé (ou travail en réseau entre les COMEDIMS des établissements de petite taille et des CAI ou référents en antibiothérapie d'établissements plus importants). Les CAI doivent coordonner le bon usage des antibiotiques dans l'établissement : organiser le recueil de la consommation des antibiotiques avec l'aide de la pharmacie et élaboration d'un tableau de bord de consommation des antibiotiques par service, d'une liste d'antibiotiques disponibles dans l'établissements de santé avec leurs indications privilégiées, d'une liste de réserve avec prescription nominative des correspondants médicaux en antibiothérapie dans chacun des services cliniques en veillant à leur formation

- ❖ Référent en antibiothérapie à la tête du CAI et en étroite collaboration avec les correspondants médicaux des services (souvent les mêmes que les correspondants du CLIN)
- ❖ Information des nouveaux internes arrivant dans l'établissement de santé (informations concrètes contextualisées sur les interlocuteurs, sur le fonctionnement de l'hôpital)
- ❖ Contrats de bon usage et d'accord cadre en application d'un accord-cadre national d'amélioration des pratiques hospitalières signé en janvier 2006. L'intéressement financier semble avoir été de nature à plus impliquer les directions hospitalières que les praticiens prescripteurs d'autant que l'indicateur retenu pour l'évaluation était l'évolution des montants remboursés des prescriptions hospitalières délivrées en ville d'antibiotiques pour chaque établissement signataire entre l'année « n » et l'année « n+1 » pour les assurés et bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie.
- ❖ Centres régionaux de conseil en antibiothérapie. Ils ont développé une activité de conseil conséquente (en direction des prescripteurs mais également des dispensateurs (pharmaciens) et des infirmières qui administrent en ville les formes injectables de ces produits), et contribué à la surveillance des consommations hospitalières (en lien avec les OMEDITS) et des résistances (avec la constitution d'un réseau de laboratoires d'analyse médicale hospitaliers et de ville par exemple pour Medqual, qui s'étend des Pays de la Loire à la Bretagne) ce qui permet une rétro-information aux établissements permettant une analyse croisée de leurs profils de résistance et de consommation. Ils ne concernent toutefois que 2 régions et leur influence sur le monde libéral est encore faible. Dans la perspective d'une extension éventuelle, leurs liens avec les autres structures existantes (OMEDIT et C-CLIN) devraient être explicitement organisés. On peut se demander également si de tels centres ne devraient pas avoir des missions plus larges sur le bon usage de certaines classes de médicaments comme les anticancéreux.
- ❖ La certification V2010, avec ces indicateurs « qualité » dans le domaine de l'antibiothérapie et de la lutte contre les infections nosocomiales (ré-évaluation de l'antibiothérapie à J3, EPP...). Le bon usage des antibiotiques fait l'objet d'un critère spécifique du manuel V2010 et les recommandations d'avril 2008 (stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé) s'accompagnent de « grilles d'évaluation des pratiques professionnelles » en rapport.

Les actions prévues ont abouti à un bilan variable selon les régions, difficile à évaluer. L'analyse des modalités d'action conduit à s'interroger sur la qualité et la pertinence de ce qui avait été proposé, soit parce que les ressources sont rares du fait d'un manque d'expertise (ex : les référents), soit parce que les mécanismes de financement sont mal identifiés (comment financer des ressources qui desserviraient par exemple plusieurs établissements ?) ou non pérennes (centres régionaux de conseil en antibiothérapie). Certaines mesures ont bien cherché à s'appuyer sur des mécanismes d'incitation économique mais ils n'ont pas pris en compte certaines tendance de fond des pratiques hospitalières (alternatives à l'hospitalisation) ou n'ont pas intégré les relations existant aujourd'hui entre la médecine de ville et la médecine hospitalière (risque de transfert de prescription de l'hôpital vers la ville) ou encore n'ont pas su

intéresser les professionnels prescripteurs même si les directions financières des établissements y voyaient clairement un intérêt.

SYSTEMES D'INFORMATION (FICHES 16 ET 17)

Les réalisations en termes de collecte de données sont exceptionnelles, en comparaison à la situation de la fin des années 90, à d'autres surveillances des maladies infectieuses, comme à la moyenne des pays européens.

La collecte d'informations a été renforcée au cours du second plan, notamment sur la consommation d'antibiotiques, avec une connaissance quasi-exhaustive des volumes utilisés pour la première, et une bonne caractérisation, notamment à l'hôpital, pour la seconde. La standardisation des données recueillies en vue de l'intégration des données françaises dans les bases de données européennes a un intérêt majeur. En ce sens, les participations à ESAC et EARSS sont exceptionnelles en termes de quantité et de qualité des données fournies.

Il existe certaines redondances dans des recueils, par exemple la consommation des antibiotiques à l'hôpital, qui semblent traduire une remise en cause de la légitimité de l'organisation actuelle pour certains acteurs.

Le nombre d'espèces bactériennes pour lesquelles une surveillance est effectuée (presque une trentaine dans le rapport de l'ONERBA³⁹) est le reflet de l'intérêt de cette thématique auprès des professionnels, notamment hospitaliers. L'InVS soutient cet effort et collige les données issues de divers systèmes (BMR-RAISIN, ONERBA, CNR de la Résistance aux Antibiotiques). Comme cela a été noté dans le plan de lutte contre les Infections Nosocomiales, les conséquences d'un échantillonnage non aléatoire dans ces surveillances doivent cependant être étudiées, de même que tout moyen qui permettrait de renforcer la participation des établissements.

Par contre, la surveillance en ville reste très insuffisante. C'est pourtant un champ important, étant donné l'importance de l'emploi des antibiotiques en ambulatoire. Même si la sélection des souches très résistantes reste un problème hospitalier, l'actualité récente (EBLSE, CA-SARM, C difficile) montre que les interactions ambulatoire/hôpital seront peut être déterminantes dans le futur et encourage à ne pas négliger cette surveillance.

Finalement, bien que des données soient recueillies et traitées, qu'un site internet ait été mis en place, les nouvelles technologies de l'information restent sous utilisées. La redistribution des données pourrait par exemple s'appuyer davantage sur ces technologies (Systèmes d'information géographique, par exemple). De même, il serait novateur et, on peut l'espérer, efficace, de mettre à disposition des professionnels des systèmes d'aide à la décision. Une étude récente (juillet 2010) financée par la HAS (« Étude sur les systèmes d'aide à la décision médicale ») rappelle que ces derniers constituent « un moyen potentiel pour améliorer la qualité et la sécurité des soins sous réserve d'une intégration aux outils métiers et d'une bonne adaptation au processus de travail ».

³⁹ Sans oublier l'intérêt des données issues du CNR de la Résistance aux Antibiotiques.

Le bilan en matière de développement de nouvelles molécules est limité et la pertinence des actions proposées doit être rediscutée au regard des transformations récentes de l'organisation de la recherche dans les sciences de la vie en France. Les processus de programmation évoluent rapidement et leur stabilisation est nécessaire pour permettre une réflexion fructueuse. Les avantages et risque de la prédominance actuelle donnée aux financements sur projets devront être pris en compte pour qu'un plan de santé publique soit un outil efficace d'orientation de la recherche dans un domaine particulier.

Le marché des antibiotiques s'est fortement contracté, en valeur et en volume par rapport aux segments bien plus lucratifs du cancer et des maladies cardiovasculaires. De plus les AMM de nouveaux antibiotiques sont inévitablement réservés aux cas de résistances aux antibiotiques courants, ce qui restreint encore plus ce marché de médicaments génériques. Le marché des vaccins, très dépendant des marchés publics et des campagnes d'immunisation reste traditionnellement cantonné à environ 1%, sauf pandémie significative.

Compte-tenu du faible retour sur investissement, ces sous-marchés n'intéressent qu'un nombre très limité de multinationales, dont Sanofi-Aventis, GSK, Pasteur-Mérieux et quelques firmes de biotechnologie. Dans le « pipeline R&D » projeté à une dizaine d'années, on rapporte que seulement une demi-douzaine de produits sont candidats pour la recherche clinique dans le monde.

L'Agence européenne des médicaments a réitéré, dans ses perspectives stratégiques à l'horizon 2015, son offre de soutien scientifique et réglementaire à de nouveaux antibiotiques. Ce thème est au centre de la création récente d'une « Task-Force Europe/USA », avec participation des agences sanitaires telles que CDC et ECDC, EMA et FDA, ...

Le programme de recherche de l'Union européenne sur les maladies infectieuses comporte un volet consacré à la résistance aux médicaments antimicrobiens. Depuis 10 ans, 200 millions d'Euros ont été consacrés à ce thème spécifique, en sus des activités sur les germes multi-résistants dans le cadre du programme voisin « VIH/Tuberculose », avec une forte participation d'équipes françaises, mais non coordonnée ni suivie au plan national (voir annexe IV). Il couvre notamment :

- les phénomènes fondamentaux de résistance (mécanismes moléculaires, propagation, interactions) ;
- la recherche épidémiologique (MRSA, ERV, BLSE, Clostridium difficile) ;
- la transformation des pratique cliniques ; notamment dans les infections respiratoires,
- le développement d'essais diagnostiques en ambulatoire ou à domicile
- les nouvelles cibles moléculaires, notamment pour les infections à bacilles Gram négatif.

Le programme cadre de recherche européenne, a de surcroît créé un partenariat public privé pour l'« Initiative Médicaments Innovants » (IMI). La « définition et mise au point de tests de diagnostic d'urgence sur le lieu des soins en matière de diagnostic bactérien en vue de faciliter les essais cliniques et la pratique clinique » a fait l'objet en 2009 du 2^{ème} appel d'offres de l'IMI, dont les résultats sont en cours de négociation.

Suite à un rapport conjoint EMA/ECDC, une conférence européenne s'est tenue à Stockholm en septembre 2009 pour explorer de nouvelles pistes pour des incitations innovantes dans ce

domaine. Parmi les pistes explorées, les autorités françaises préconisent une approche globale incluant:

- des mesures destinées à favoriser le bon usage des antibiotiques (nouveaux et existants),
 - le développement de tests de diagnostic rapides,
 - le maintien sur le marché des antibiotiques dont un arrêt de commercialisation serait préjudiciable,
 - la problématique de l'utilisation des antibiotiques chez l'animal suite à la création récente du comité national vétérinaire pour un usage raisonné des antibiotiques.
- le développement de la recherche sur de nouveaux antibiotiques ou sur de nouvelles stratégies d'utilisation des anciens, avec prise en compte de l'impact économique des incitations préconisées et de l'effort consenti au travers des financements existants du programme cadre de recherche européenne.

PROPOSITIONS D'AMÉLIORATION POUR L'AVENIR

Alors que le travail d'évaluation du 2nd plan était en cours au HCSP, l'été et l'automne 2010 ont été marqués par plusieurs événements :

- des résultats décevants en matière de consommation des antibiotiques pour 2009, avec une remontée modérée de la consommation tant en ville qu'à l'hôpital ;
- la confirmation de résultats contrastés en matière d'évolution des résistances et
- l'émergence de nouvelles bactéries multi-résistantes aux antibiotiques dont la diffusion actuelle dans la plupart des pays européens reste limitée, à partir de certains pays étrangers (Grèce, Inde).

En octobre 2010, la ministre de la santé a donc demandé au comité de suivi du plan de préservation de l'efficacité des antibiotiques « de proposer, sans attendre la publication du 3^{ème} plan, des actions pouvant être appliquées immédiatement ». Cette déclaration ministérielle répond, de fait, à la question de l'opportunité d'un 3^{ème} plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques et rejoint le consensus exprimé publiquement par les experts avec lesquels la DGS travaille depuis le 1^{er} plan.

Un 3^{ème} plan est donc en préparation pour le début de l'année 2011. Le comité de suivi et ses groupes de travail ont élaboré des propositions sans remettre en cause les axes du plan précédent et les groupes de travail existants afin de faire rapidement des propositions à la DGS. Ces experts sont particulièrement préoccupés par l'évolution des résistances, la crainte des cas importés... Ils considèrent aujourd'hui que la situation, en particulier à l'hôpital, est extrêmement préoccupante, du fait du risque de diffusion chez des patients fragiles des entérobactéries multi-résistantes provenant d'Asie productrices de carbapénemase, que les antibiotiques sont un bien précieux et qu'il est indispensable d'en préserver l'efficacité par des mesures non seulement énergiques dans le secteur sanitaire mais aussi symboliques (comme demander l'inscription des antibiotiques au patrimoine mondial de l'UNESCO). Le président du comité de suivi du plan a présenté dans la presse médicale à la mi-octobre, ses axes d'action pour le 3^{ème} plan : formation initiale et continue, constitution de structures de conseil auprès des pédiatres de ville, renforcement de la réglementation relative aux antibiotiques dans les établissements de santé, développement de l'aide au diagnostic (TDR), recueil de données et recherche en santé publique.

L'accélération de l'agenda ministériel relatif aux antibiotiques, alors qu'un nouveau ministre a été nommé à la santé mi-novembre 2010, a incité le comité d'évaluation du HCSP à terminer ses travaux aussi rapidement que possible afin que les propositions d'amélioration qu'il retient à l'issue de son travail d'analyse soient disponibles et puissent être utiles à la définition des suites à donner à l'action publique. Les présidents du comité d'évaluation ont partagé fin Novembre leurs 1^{ères} constatations et recommandations avec le comité de suivi du 2nd plan, en présence des représentants de la DGS. Ces éléments ont été rediscutés et révisés, à la marge, sur la base des travaux ultérieurs du comité d'évaluation.

La définition, la mise en œuvre et le suivi du 3^{ème} plan devraient reposer sur les principes suivants :

Principe 1 : Construire et mettre en œuvre un 3^{ème} plan avec tous les acteurs

On a rappelé, en introduction de ce rapport, les clivages entre médecine de ville et logique de santé publique d'une part, entre médecine générale ambulatoire et médecine hospitalo-universitaire d'autre part. Le comité de suivi mis en place par la DGS les reflète puisqu'il est constitué, pour l'essentiel, de représentants hospitaliers de nombreuses disciplines : infectiologues, réanimateurs médicaux (qui sont à la pointe de la lutte contre la préservation de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques et de la lutte contre les bactéries multi-résistantes), anesthésistes, bactériologistes, spécialistes de santé publique. Or, si les infections à BMR sont essentiellement l'apanage des hôpitaux, notamment des services de haute technicité, 72% des antibiotiques sont prescrits en ville (source AFSSAPS-CNAMTS, 2009) et il est fortement souhaitable que les médecins libéraux, notamment les médecins généralistes, soient associés à la réflexion et participent à l'élaboration, dès la conception du plan, des actions qui peuvent être mises en place en ville.

Principe 2: Construire et mettre en œuvre un 3^{ème} plan à partir d'une analyse stratégique partagée par tous les acteurs et fondée sur des données probantes

La définition du 1^{er} plan a été impulsée par quelques leaders d'opinion. Il tirait sa légitimité d'une part, de celle de ces experts confrontés à l'émergence de bactéries multi-résistantes dans leur pratique quotidienne et aux difficultés de traitement en l'absence de perspectives thérapeutiques et d'autre part, d'un soutien important par le ministre de la santé de l'époque. Le contenu du 2nd plan s'est largement inspiré du 1^{er} et s'inscrit dans sa continuité. Les résultats obtenus sont réels mais restent fragiles ou partiels, les ressources sont limitées et l'imputabilité des résultats aux différentes mesures du plan, si elle est probable pour la diminution de la prescription des antibiotiques, est difficile à évaluer pour le niveau de résistance bactérienne. A l'orée du 3^{ème} plan, ce contexte rend indispensable de promouvoir une approche fondée sur les meilleures données disponibles (issues de la recherche et des pratiques, et notamment d'une meilleure analyse systémique des freins à la baisse de consommation) et ce, à toutes les étapes de la planification. Un tel processus devrait également permettre de déterminer ce qui empêche les changements souhaités de se concrétiser et de repérer les opportunités.

Principe 3 : Un 3^{ème} plan dont les objectifs et les moyens doivent être réconciliés

En dehors des moyens alloués par la CNAMTS, imparfaitement recensés par le comité d'évaluation, les ressources allouées par les autres parties prenantes sont restées limitées et plusieurs actions n'ont pas été engagées. Il serait souhaitable de recenser le plus précocement possible les moyens qui pourraient être alloués aux actions du 3^e plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques et de hiérarchiser les objectifs afin de permettre de dimensionner le plan correctement. En fonction des fonds mobilisables, la DGS devrait s'assurer que les objectifs poursuivis et les fonds disponibles sont cohérents et que les financements sont ciblés sur des actions précises et attribués de façon informée, transparente pour atteindre la meilleure efficacité.

Principe 4 : Un 3^{ème} plan piloté par la DGS dès sa conception

Aucun acteur ne conteste le rôle premier de la DGS et nombreux, au contraire, sont ceux qui soulignent l'importance que le chef de file d'un tel plan soit le ministère de la santé et donc, ici, la DGS. Pour autant, il convient de définir avec précision le rôle et les limites de son pilotage, l'articulation avec la responsabilité des autres acteurs (CNAMTS, ARS, agences, professionnels...) tant sur le plan de l'activité que financier et la nature de la relation entre la DGS et ces acteurs.

Ces questions trouvent logiquement leurs réponses dans la définition et le positionnement institutionnel de cette direction. Il est donc attendu que la DGS ait un rôle de conception de la politique de préservation de l'efficacité des antibiotiques. Pour cela, elle devrait continuer à s'appuyer sur les travaux de comités d'experts, de groupes ad hoc afin de disposer d'orientations scientifiques et techniques d'ensemble. Les termes de référence de ces groupes ou comités devraient toutefois préciser l'objectif et l'étendue des travaux ainsi que les principes méthodologiques et les résultats attendus. En effet, ces termes de référence permettraient de séparer le rôle des experts de celui des agents de la DGS, ces derniers étant seuls en charge d'élaborer un projet de plan de préservation de l'efficacité des antibiotiques à l'attention du ministre de la santé. En s'appuyant sur le travail des experts mais aussi sur les avis des agences et des autres organismes pertinents, la DGS doit rester maître des orientations politiques et de ce qui, après décision ministérielle, constituera la politique de santé. En conséquence, les différents acteurs devraient s'inscrire explicitement dans le cadre fourni par ce pilotage et décliner les actions décidées de manière collaborative.

Les deux premiers plans ont montré la fréquence des obstacles que rencontre, sur le terrain, la mise en œuvre des actions initialement prévues et la nécessité de pouvoir adapter rapidement les efforts aux évolutions parfois rapides des résistances. Une fois le plan adopté, le rôle de la DGS, au-delà des aspects réglementaires et légaux qui sont de son ressort, devrait être principalement un rôle d'animation, de communication et de suivi de la mise en œuvre du plan.

Les propositions précédentes concernant le rôle de la DGS rejoignent celles effectuées par le HCSP à l'occasion de l'évaluation d'autres plans de santé publique (voir, par exemple, le plan de lutte contre la tuberculose).

Principe 5 : Un 3^{ème} plan qui inclut un dispositif d'évaluation permettant un pilotage au cours de son déploiement

Lors de la conception du 3^{ème} plan, la DGS devrait élaborer le processus et les outils lui permettant de connaître et analyser, avec un délai raisonnable les informations indispensables, pour optimiser le plan de préservation de l'efficacité des antibiotiques. Elle devrait être en mesure chaque année de produire un rapport d'activité permettant de savoir quelles sont les actions en cours, par qui, où et avec quels financements... mais aussi d'analyser les freins et les succès et de proposer les ajustements nécessaires. Ce type de rapport pourrait s'appuyer sur ce qui est déjà fait pour d'autres plans de santé publique (voir plan maladies chroniques) mais aussi sur des exemples étrangers.

Recommandation 1 : un 3^{ème} plan qui combine sécurité sanitaire et santé publique

Il s'agit ici de combiner des actions visant d'une part, à protéger des risques liés au système de santé et donc à l'évolution des résistances et d'autre part, à promouvoir, protéger, améliorer et, le cas échéant, rétablir la santé des personnes, des groupes ou de la population entière en promouvant le bon usage des antibiotiques par ceux qui les prescrivent et les consomment le plus.

Du fait de l'organisation du système sanitaire français, c'est à l'hôpital que les médecins sont confrontés aux cas de résistance les plus difficiles à prendre en charge avec un risque de diffusion intra-hospitalière compte-tenu de la fragilité des patients, immunodéprimés, transplantés, ayant subi des actes chirurgicaux longs et délicats nécessitant une réanimation et des soins postopératoires de haute technicité. Cette constatation fait des établissements de santé les lieux d'une attention privilégiée. Faire d'un plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques,

un plan pour les établissements de santé serait cependant insuffisant car préserver l'efficacité, c'est avant tout promouvoir le bon usage des antibiotiques (infections urinaires, infections broncho pulmonaires présumées bactériennes, infections cutanées) qui sont prescrits dans leur grande majorité par les médecins généralistes en ambulatoire et lutter contre le mésusage de ceux-ci dans les infections virales des voies aériennes hautes et basses.

Recommandation 2 : un 3^{ème} plan resserré

Le premier plan a permis d'identifier les acteurs prépondérants/essentiels/impliqués dans le bon usage des antibiotiques grâce aux actions qu'ils entreprenaient. Le second plan a permis aux acteurs de conforter ces actions, ainsi que l'infrastructure technique et réglementaire. Pour capitaliser aujourd'hui sur ces succès, et eu égard à la remontée de la consommation des antibiotiques, le troisième plan devrait se focaliser sur quelques thèmes fédérateurs pour les acteurs impliqués afin de maximiser les chances d'obtenir des résultats positifs. Cela demande, sur la base des principes présentés précédemment, de :

- ne retenir qu'un nombre limité de priorités,
- avec pour chacune, quelques actions soigneusement définies et précisément décrites et
- pour lesquels les relais opérationnels et les moyens de mise en œuvre ont été identifiés et sont disponibles, et
- en ayant défini a priori les indicateurs et les critères d'évaluation.

En complément, la DGS, sans s'impliquer en tant qu'intervenant principal sur le sujet, devrait exercer une veille active sur un certain nombre de questions préoccupantes, dont le pilotage relève d'autres administrations, telles que la surveillance de la consommation des antibiotiques et de l'évolution des résistances bactériennes chez l'animal.

Recommandation 3 : compléter le système d'informations actuel pour en faire un véritable outil d'évaluation du bon usage

Au cours des dernières années, un travail important a été réalisé en matière de recueil d'informations portant tant sur la consommation des antibiotiques que sur l'évolution des résistances. La participation de la France aux projets européens ESAC et EARSS a sans conteste servi de catalyseur. La qualité et la quantité des données disponibles aujourd'hui sont tout à fait remarquables.

Sur le plan de la surveillance de l'évolution des résistances bactériennes, la coordination et l'analyse des systèmes d'information sont confiés à l'InVS qui centralise les données des CCLIN, de l'ONERBA, données concernant surtout les laboratoires hospitaliers. Il convient dans l'avenir de trouver des systèmes de recueil et d'analyse harmonisés de l'évolution des résistances bactériennes dans les laboratoires de ville bien que les prélèvements pour des infections en ville restent limités. Par ailleurs, une analyse régionale rigoureuse, efficace et rapide des données recueillies et leur diffusion sont essentielles compte-tenu des disparités régionales tant au niveau de la consommation des antibiotiques que de l'évolution des résistances bactériennes.

Les indices d'activité recueillis dans les hôpitaux sont un élément important d'évaluation des pratiques et d'incitation au respect des règles du bon usage d'antibiotiques. Cette première étape est franchie dans la majorité des établissements hospitaliers et notamment ceux qui pèsent le plus sur la consommation d'antibiotiques et la diffusion des bactéries multi-résistantes. Il est donc souhaitable de passer maintenant à une seconde phase de déploiement centré sur le bon usage des antibiotiques. Pour la médecine de ville, le système d'informations est à un stade beaucoup moins avancé et devrait faire l'objet d'une très grande attention afin de

disposer aussi vite que possible des informations nécessaires pour concevoir et évaluer des actions correctives ou permettant de faire évoluer les pratiques.

La surveillance de la consommation d'antibiotiques est éclatée entre l'AFSSAPS (données macroscopiques des ventes), le réseau ATB-RAISIN (données hospitalières suivies par l'InVS et les CCLIN), la CNAMTS et l'Institut Pasteur (plutôt dans une perspective de recherche que de suivi opérationnel) et la DREES. Il serait plus performant qu'une structure unique soit l'opérateur permettant de recouper les données et les analyser avant de les transmettre à l'ECDC au niveau européen. La mission récemment confiée au réseau ANTIBIOLOR va dans ce sens. Par ailleurs, un niveau d'analyse fine des données y compris au niveau régional, est indispensable pour mettre en place des actions en cas d'évolutions défavorables et documenter, quantifier et évaluer le bon usage dans les différents lieux de pratique médicale. Cette structure devrait également veiller à raccourcir les délais qui séparent la collecte de la mise à disposition des données, notamment pour celles qui permettent un véritable suivi et pilotage du plan par la DGS.

Le développement de systèmes d'information au service des professionnels est une autre ligne d'amélioration souhaitable. L'expérience d'autres pays souligne l'importance d'une diffusion des données épidémiologiques aux professionnels de santé, de la mise en place de systèmes de recherche de l'information notamment par les médecins libéraux qui soient facilement utilisables au cours de la consultation et qui reprennent les règles de bon usage des antibiotiques en hiérarchisant les antibiotiques en fonction de leur risque de pression de sélection et d'effets secondaires.

Recommandation 4 : Maintenir des actions coordonnées sur les prescripteurs et les consommateurs pour changer les comportements en prenant appui sur les sciences humaines et sociales, les recherches en gestion et sur les services de santé

La poursuite des campagnes grand public de la CNAMTS est essentielle pour modifier l'image des antibiotiques, médicaments qui présentent de nombreuses spécificités.

L'efficacité du plan de préservation de l'efficacité des antibiotiques tient largement à la combinaison et la coordination d'un ensemble d'actions portant simultanément sur les usagers du système de soins et les professionnels de santé, notamment en ville dans le cadre du programme financé par la CNAMTS. Cette véritable stratégie prend bien sûr appui sur les connaissances médicales et épidémiologiques mais elle s'appuie aussi sur l'expertise des sciences humaines et sociales (SHS) qui comprennent notamment les sciences de la communication.

La poursuite d'un objectif de transformation en profondeur et de façon durable des comportements de consommation et de prescription ne peut faire l'économie d'une mobilisation encore plus active de ce second ensemble de savoirs. Il est désormais reconnu par les professionnels de santé que l'information ne suffit pas seule à changer les comportements des usagers et c'est aussi vrai pour les médecins. Au delà d'outils de dissémination de l'information, validés d'un point de vue clinique et devant intégrer les connaissances des spécialistes de sciences humaines et sociales ou de gestion, l'accent devrait aussi être mis sur les méthodes connues pour leur impact sur les pratiques professionnelles (formation interactive, groupes de pratiques, visites confraternelles, rappels automatisés de prescription...).

Aux côtés des SHS, le développement des recherches en gestion et sur les services de santé est à encourager pour identifier des actions efficaces et que les acteurs de terrain s'approprient. Des efforts seront sans doute à consentir pour produire les connaissances nouvelles dans ces disciplines, même si l'utilisation des connaissances qu'elles ont déjà accumulées dans d'autres domaines de la santé publique constitue bien évidemment la première étape incontournable. De

même, promouvoir ces axes pour la recherche émergente en médecine générale constitue une piste prometteuse.

Recommandation 5 : Identifier les éléments structurant le système de santé français qu'il serait pertinent d' « actionner »

► 1 - La politique du médicament

Les instruments de la politique du médicament et, en particulier, la réglementation pharmaceutique et les mesures de soutien à la recherche pharmaceutique peuvent contribuer directement ou indirectement au succès des plans antibiotiques. Il serait souhaitable d'adopter une approche dynamique des mesures réglementaires ou d'incitation, et que la coordination entre les diverses organisations compétentes pour le bon usage des antibiotiques soit encore affermie. Le mandat du groupe de travail du Plan, récemment créé, devrait être renforcé afin d'imposer cohérence, simplification et compréhension des recommandations à faire figurer sur le site officiel dédié aux antibiotiques.

Les prescriptions d'antibiotiques posent des questions spécifiques de sécurité sanitaire et de pharmacovigilance en ce qu'une utilisation inappropriée favorise la survenue, à terme, d'impasse thérapeutique et est donc susceptible de mettre en danger, dans le futur, la vie d'autrui. Les systèmes d'alerte et de surveillance des effets indésirables associés à l'utilisation des médicaments, le recoupement des données de l'Assurance Maladie, ainsi que les processus existants en cas de volumes de prescription supérieurs aux volumes attendus lors de leur admission au remboursement pourraient aussi être utilisés comme des instruments de promotion du bon usage des antibiotiques⁴⁰.

Par ailleurs, le soutien dans la recherche de nouveaux antibiotiques est indispensable mais passe par des actions européennes concertées. Il faut surtout veiller à conserver disponible, en cas de besoin, des antibiotiques dont le peu de rentabilité pourrait inciter les industriels à demander une suppression d'AMM et être vigilant sur l'arrêt de fabrication des antibiotiques « mères » par les firmes pharmaceutiques.

► 2 - La formation médicale

En matière de formation initiale, les actions visant à former les futurs prescripteurs aux questions de résistance et au bon usage des antibiotiques devraient s'inscrire dans un objectif de formation plus général à la prescription et à la non-prescription des médicaments. Pour l'ensemble des étudiants de 2^{ème} cycle dont les modalités d'évaluation à travers les épreuves classantes nationales guident complètement l'acquisition de connaissances, ce levier essentiel n'est pas activé. L'incorporation des questions concernant les antibiotiques aux modalités d'évaluation serait a fortiori applicable lors de l'examen classant national sanctionnant le 2^{ème} cycle et ouvrant au choix de la spécialisation du 3^{ème} cycle. Il paraît indispensable de profiter de la filiarisation pour incorporer dans les programmes de formation du 3^{ème} cycle des spécialités concernées des modules concernant le bon usage des antibiotiques ; pour les internes en médecine générale, les programmes devraient incorporer des apprentissages et des évaluations sur le bon usage des antibiotiques, la prescription et la non prescription médicamenteuse et la relation médecin-patient.

⁴⁰ En principe, le bon usage des antibiotiques est fortement encadré par les indications retenues lors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et les recommandations officielles émanant des organismes concernés. Dans la pratique, les autorités compétentes ne disposent pas, en routine, de données complètes sur l'ampleur du mésusage des antibiotiques.

Concernant la formation médicale continue, la dilution de l'offre de formation, hier comme demain, quel que soit le dispositif en vigueur, se caractérise par une absence de mécanismes d'incitation positive pour les professionnels à aller vers des programmes faisant l'objet d'une priorisation (si tel était le cas pour le bon usage des antibiotiques). Les déterminants du choix des professionnels ne les orientent pas spontanément non plus vers des programmes priorisés en termes de santé publique. Pour assurer l'efficacité d'actions en matière de formation post-universitaire, les actions du nouveau dispositif de développement professionnel continu (DPC) devraient prendre en compte ces déterminants. La DGS pourrait prioriser dans le cadre des actions de santé publique du DPC, les programmes concernant l'utilisation des antibiotiques en s'appuyant sur les sociétés scientifiques des disciplines concernées et les associations de formation professionnelles agréées.

Enfin, le développement et l'incitation à la mise en place, au cabinet, de systèmes d'aide à la décision médicale ergonomiques et intelligents mériterait une attention soutenue.

► 3 - la régionalisation de la politique et du système de santé

Le rôle des agences régionales de santé (ARS), mises en place récemment, devrait être de gérer opérationnellement la mise en œuvre des actions prévues dans le cadre du 3^{ème} plan. Du fait des variations régionales tant en termes de consommation d'antibiotiques que de résistance, il serait approprié que chaque ARS établisse un programme de travail cohérent avec le plan national mais adapté à la situation régionale. Cette structuration permettrait également d'organiser, de façon mutualisée, la réponse de proximité aux prescripteurs, en termes de besoins d'expertise, de veille épidémiologique et de coordination des programmes d'action visant à promouvoir un meilleur usage des antibiotiques. Cette délégation aux ARS devrait évidemment s'accompagner d'un pilotage étroit par la DGS. Cette régionalisation est cependant fortement dépendante d'une analyse préalable des déterminants des variations régionales et d'un développement des systèmes d'information en santé, notamment vers les praticiens.

BIBLIOGRAPHIE

- Anonyme (2009). "Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Texte court." Médecine et Maladies Infectieuses **39**(3): 175.
- Azanowsky, J. (2010). Bilan du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010. DGS, Ministère de la Santé: 86.
- Barbosa, T. M. and S. B. Levy (2000). "The impact of antibiotic use on resistance development and persistence." Drug Resistance Updates: Reviews and Commentaries in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy **3**(5): 303.
- Bush, K. (2004). "Antibacterial drug discovery in the 21st century." Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases **10 Suppl 4**: 10.
- Charbonneau, P., J.-J. Parienti, et al. (2006). "Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study." Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America **42**(6): 778.
- Chast, F. (2002). Histoire contemporaine des médicaments, La découverte.
- Cohen, R., C. Levy, et al. (2010). "Dynamic of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 introduction in France." Vaccine **28**(37): 6114.
- Collectif (2008). Recent trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* isolates: the French experience. Euro Surveill **13**.
- Cornaglia, C., J. Robinet, et al. (2009). "[Use of Rapid Antigen Detection Test (RADT) among general practitioner teachers at the Paris Descartes University: 2005-2007]." Médecine Et Maladies Infectieuses **39**(6): 375.
- Gaudelus, J., R. Cohen, et al. (2007). "Couverture vaccinale du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué en 2007. Comparaison avec les années précédentes et les autres vaccins pédiatriques: analyse des carnets de santé." Médecine et Enfance(Juin 2007): 1-4.
- Goossens, H., M. Ferech, et al. (2005). "Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study." Lancet **365**(9459): 579.
- Grundmann, H., M. Aires-de-Sousa, et al. (2006). "Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat." Lancet **368**(9538): 874.
- Guillemot, D., E. Varon, et al. (2005). "Reduction of antibiotic use in the community reduces the rate of colonization with penicillin G-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*." Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America **41**(7): 930.
- Harbarth, S., W. Albrich, et al. (2002). "Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: a sociocultural perspective." Emerging Infectious Diseases **8**(12): 1460.
- Hassenteufel, P. (1997). Les médecins face à l'Etat: une comparaison européenne. Paris, Presses de Sciences Po.
- HCSP (2010). "Recommandations relatives au dépistage du portage digestif des bactéries commensales multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger et à la maîtrise de leur diffusion." 37.
- HCSP (2010). Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination: 71.

- Huttner, B., H. Goossens, et al. (2010). "Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries." The Lancet Infectious Diseases **10**(1): 17.
- Kumarasamy, K. K., M. A. Toleman, et al. (2010). "Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study." The Lancet Infectious Diseases **10**(9): 597.
- Loeffler, A., A. M. Kearns, et al. (2009). "First isolation of MRSA ST398 from UK animals: a new challenge for infection control teams?" The Journal of Hospital Infection **72**(3): 269.
- Lowy, F. D. (1998). "Staphylococcus aureus infections." The New England Journal of Medicine **339**(8): 520.
- Mölstad, S., M. Erntell, et al. (2008). "Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme." The Lancet Infectious Diseases **8**(2): 125.
- Nordmann, P. and A. Carrer (2010). "Les carbapénèmases des entérobactéries." Archives de Pédiatrie **17**(Supplement 4): S154-S162.
- Public Health Laboratory Service, E. W. (1997). "Epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus." CDR Weekly **6**: 191-192.
- Sabuncu, E., J. David, et al. (2009). "Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007." PLoS Medicine **6**(6): e1000084.
- Spellberg, B., J. H. Powers, et al. (2004). "Trends in antimicrobial drug development: implications for the future." Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America **38**(9): 1279.
- Temime, L., P. Y. Boëlle, et al. (2003). "Bacterial resistance to penicillin G by decreased affinity of penicillin-binding proteins: a mathematical model." Emerging Infectious Diseases **9**(4): 411.
- Torella, J. P., R. Chait, et al. (2010). "Optimal drug synergy in antimicrobial treatments." PLoS Computational Biology **6**(6): e1000796.
- van de Sande-Bruinsma, N., H. Grundmann, et al. (2008). "Antimicrobial drug use and resistance in Europe." Emerging Infectious Diseases **14**(11): 1722.
- Varon, E., C. Janoir, et al. (2008). Rapport d'activité 2008, épidémiologie 2007. C. n. d. r. d. Pneumocoque, CNRP: 104.
- Varon, E., C. Janoir, et al. (2009). Rapport d'activité 2009, épidémiologie 2008. C. n. d. r. d. Pneumocoque, CNRP: 75.
- Vaux, S., J. Thiolet, et al. (2010). "Émergence des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France." Hygiènes XVIII(5).
- Yigit, H., A. M. Queenan, et al. (2001). "Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae." Antimicrobial Agents and Chemotherapy **45**(4): 1151.

ANNEXE I : INTERETS DECLARES PAR LES MEMBRES DU COMITE D'EVALUATION

Elise Anger	Pas d'intérêt déclaré
Pierre-Yves Boëlle	Proche parent salarié de Sanofi-Aventis Actions chez Sanofi-Aventis
Herman Goossens	Pas d'intérêt déclaré
Stephan Harbarth	Membre du conseil scientifique de Da Volterra (société privée de biotechnologie) depuis janvier 2010, de Destiny Pharma (firme pharmaceutique) depuis septembre 2008. Investigateur principal pour la Suisse de projets financés dans le cadre des 6 ^{ème} et 7 ^{ème} programme de l'EU (MOSAR, CHAMP, SATURN)
Catherine Le Galès	Pas d'intérêt déclaré
Pierre Lombrail	Vice-président de MEDQUAL, centre régional de conseil en antibiothérapie, depuis 2004.
Christian Michelet	Président de l'Association pour la Formation et la Recherche en Réanimation et en Infectiologie (AFRRI), qui reçoit des honoraires de plusieurs firmes pharmaceutiques pour des essais thérapeutiques (23 000 € en 2010) et des crédits de recherche, dont une bourse de la Fondation GSK pour un projet de suivi de la nutrition de femmes enceintes atteintes de VIH au Burundi, de 19 000 € représentant 40% du budget de l'association d'oct 2009 à juin 2010, et des crédits ESTHER pour le Burundi (4500 euro).
Geneviève Paicheler	Pas d'intérêt déclaré
Vincent Renard	Pas d'intérêt déclaré
Fernand Sauer	Pas d'intérêt déclaré
Béatrice Tran	Responsable à la DGS du plan national infections nosocomiales, de septembre 1999 à juin 2007.

ANNEXE II: PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES

- **Benoît Schlemmer**, *Président du Comité national de suivi du Plan antibiotique, Doyen de la faculté de médecine Paris Diderot – Paris 7, PU-PH Réanimation médicale Hôpital Saint-Louis (AP-HP)*
- **Jean-Michel Azanowsky**, *Conseiller technique chargé du programme antibiorésistance, Bureau RI3, Direction générale de la santé*
- **Danielle Golinelli**, *Adjointe à la sous-directrice, sous-direction politique des pratiques et des produits de santé, Direction générale de la santé*
- **Gaëlle Gernigon**, *Bureau du médicament, sous-direction politique des pratiques et des produits de santé, Direction générale de la santé*
- **Valérie Salomon**, *chef du bureau qualité et sécurité des soins, sous-direction du pilotage de la performance des acteurs de l'offre de soins, Direction Générale de l'Offre de Soins*
- **Vanessa Van Rossem Magnani**, *chargée des dossiers lutte contre les infections nosocomiales et résistance aux antibiotiques dans le bureau qualité et sécurité des soins, sous-direction du pilotage de la performance des acteurs de l'offre de soins, Direction Générale de l'Offre de Soins.*

Caisse Nationale d'Assurance Maladie

- **Catherine Bismuth**, *Directrice des Assurés*
- **Geneviève Chapuis**, *Direction de la communication, département études et campagnes*
- **Claude Cherrier**, *Direction générale – Cabinet du médecin conseil national*
- **Anne De Warren**, *Direction de la communication, département études et campagnes*
- **Rémi Pécault**, *Département Produits de santé*

AFSSAPS

- **Philippe Cavalié**, *Mission études statistiques et indicateurs de santé, direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides*
- **Marianne Deschenes**, *Coordination risques émergents et actions de santé publique*
- **Nathalie Morgensztejn**, *Unité de pharmaco-toxico-clinique 1, département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM, direction de l'évaluation des médicaments et produits biologiques*
- **Isabelle Pellanne**, *Département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM, direction de l'évaluation des médicaments et produits biologiques*
- **Cécile Vaugelade**, *Adjointe au chef de département surveillance des marchés, direction de l'évaluation des dispositifs médicaux*

InVS

- **Bruno Coignard**, *Responsable de l'unité infections associées aux soins et résistance aux antibiotiques, département maladies infectieuses*

LEEM

- **Catherine Lassale**, *Directrice des affaires scientifiques*
- **Chrystel Jouan Flahault**, *Directrice Médicale*

HAS

- **Alain Durocher**, *conseiller technique*

MG France

- **Marie-Hélène Certain**, *vice-présidente*

Autres personnalités interrogées :

- **Didier Guillemot**, *Institut Pasteur, unité des agents antibactériens, responsable du groupe de travail "système d'information, surveillance, recherche" du comité de suivi du plan*
- **Monique Rothan-Tondeur**, *Directrice du département de Sciences infirmières et paramédicales de l'EHESP, coordonnatrice de l'Observatoire du risque infectieux en gériatrie*
- **Pierre Dellamonica**, *PU-PH Maladies Infectieuses et Tropicales au CHU de Nice, responsable du groupe de travail "actions grand public, petite enfance et milieu scolaire" du comité de suivi du plan*
- **Serge Alfandari**, *infectiologue, CH Tourcoing, responsable du Groupe de pilotage du dossier internet du plan*

**ANNEXE III : IMPACT ET SUITE A DONNER AUX ACTIONS DU
PLAN 2007-2010**

PRATIQUES MEDICALES

Action	Impact	Suite à donner
1) Formation initiale des professionnels de santé	<p>Pas d'action réalisée</p> <p>Eléments d'évaluation à revoir</p>	<p>A mettre en œuvre, dans un objectif général de formation à la prescription et de non prescription.</p> <p>Leviers : questions à l'ECN, modules et évaluation dans le 3^{ème} cycle (réforme de la filiarisation).</p>
2) Formation médicale continue	<p>Pas d'action répertoriée</p> <p>Un certain nombre d'actions ont été réalisés, mais ne sont pas recensées dans le bilan du plan antibiotiques : formations antibiotiques conventionnelles sur dossier OGC de 1 à 2 jours, formations universitaires destinées aux médecins libéraux, formation au cours des DIU anti-infectieux, évaluation des pratiques professionnelles réalisées par certaines associations de formation continue...</p>	<p>A poursuivre et suivre avec les opérateurs impliqués.</p> <p>Profiter de la réforme du DPC pour prioriser des programmes sur le bon usage des antibiotiques de contenu synergique avec le plan.</p>
3) Mise à disposition d'outils d'aide à la prescription des antibiotiques	<p>Production de nombreux textes de référence (Afssaps, HAS, sociétés savantes, HCSP). Leur impact sur les pratiques de prescription n'est pas connu.</p> <p>Visites des DAM de la CNAMTS et mise à disposition de profils de consommation individuelle et de recommandations concernant certaines pathologies courantes. Impact non connu.</p> <p>Bulletin Antibio-info. Impact non connu, mais diffusion encore très limitée.</p>	<p>A réorienter :</p> <ul style="list-style-type: none"> - recommandations : en priorité ce qui nécessite actualisation - Repenser la stratégie pour une appropriation par les praticiens de ville : documents synthétiques et pratiques, simplicité des modalités d'accès et d'utilisation. <p>Pas d'avis en l'absence d'évaluation.</p> <p>Repenser la diffusion en fonction de la cible.</p>

4) Site Internet	Nombreuses informations disponibles, mais l'objectif de ce site destiné au prescripteur libéral ou au médecin isolé n'est pas atteint, compte tenu de la complexité du site et de son inadaptation aux besoins de cette cible.	Réorienter : Réflexion approfondie sur la pertinence du maintien du site, ou la façon d'atteindre l'objectif fixé compte tenu des limites structurelles : forme, contenu, convivialité, publicité.
5) Amélioration du diagnostic	<p>- Diffusion des TDR angines : 32% de médecins utilisant régulièrement le TDR angines en 2009 selon le bilan DGS, avec baisse de 8% des commandes par rapport à 2008.</p> <p>L'impact de cette mesure couplée à une campagne grand public et des formations conventionnelles en médecine de ville lors du 1^{er} plan est difficile à estimer, mais une forte baisse de consommation antibiotique a été observée dans les premières années de la diffusion du test, avec une remontée en 2009. Par contre, la résistance des streptocoques B-hémolytiques du groupe A a diminué selon les données de l'InVS.</p>	<p>A poursuivre, avec une attention :</p> <ul style="list-style-type: none"> - aux raisons de la faible utilisation des TDR par les médecins généralistes - à un couplage synergique avec d'autres mesures comme ce fut le cas lors du 1^{er} plan - à l'extension de la réflexion à d'autres tests comme les bandelettes urinaires dans le diagnostic de l'infection urinaire
6) Evaluation des modalités de la prescription	<p>Mise en place d'ICATB dans les ES Référentiel HAS 2008</p> <p>Impact :</p> <p>* en ES : compte tenu du caractère obligatoire de ces indicateurs et de l'insertion du référentiel dans 2 critères de certification, la totalité des établissements ont mis en place ou mettent en place ces outils. Cependant, les protocoles ne suffisent pas pour améliorer les pratiques et la conformité du protocole n'est pas équivalente au caractère approprié des prescriptions.</p> <p>* démarche d'EPP initiée avec 5 collèges de spécialités en 2010, impact à mesurer à terme</p> <p>- En ville, mise au point par la CNAMTS de courbe d'évolution de la prescription des antibiotiques par chaque médecin généraliste et communication de ces courbes lors des visites au cabinet par les délégués de l'assurance maladies ou lors des entretiens confraternels. Impact non connu. Actions à poursuivre et réorienter</p>	<p>Encourager le développement d'actions d'EPP puis de DPC sur le bon usage, de revues morbi-mortalité pour les infections nosocomiales graves et les décès de maladies infectieuses.</p> <p>Pour la ville, comme à l'hôpital, le bon usage des antibiotiques passe par l'évolution de l'évaluation des pratiques, la synergie avec la formation médicale continue dans le cadre du DPC</p>

ACTION VERS LE GRAND PUBLIC ET LES PROFESSIONNELS DE LA PETITE
ENFANCE

Actions	Impact	Suite à donner
7) Campagnes de communication	<p>Bonne stratégie de communication, bien articulée entre différents supports</p> <p>Changement significatif des connaissances, des attitudes et de la consommation des ATB, mais qui a eu tendance à se ralentir et à s'inverser</p>	<p>Actions à inscrire dans la continuité pour éviter la reprise de la consommation.</p> <p>Compléter par des messages pédagogiques spécifiques portant sur des préoccupations du public très présentes sur la fièvre, la guérison rapide, les infections répétitives.</p> <p>Concevoir un site internet spécifique aisément accessible, attrayant, regroupant toutes les données</p>
8) e-Bug	<p>Outil ludique, informatif, concernant toute l'Europe</p> <p>Succès de son utilisation pour les enseignants et les élèves</p> <p>Impact difficile à évaluer et manque de recul</p>	<p>Assurer la maintenance du site et de l'envoi des documents</p> <p>Faire une évaluation auprès des enseignants et des élèves</p>
9a) DVD assistantes maternelles	<p>Outil utile déjà largement distribué</p> <p>Impact difficile à évaluer</p>	<p>Poursuivre les envois</p> <p>Mettre en place une évaluation</p> <p>Diffuser plus largement l'outil, notamment aux parents</p>
9b) Outils destinés aux structures de garde des jeunes enfants (guide pratique et brochure)	<p>Outils utiles déjà largement distribués</p> <p>Impact difficile à évaluer</p>	<p>Poursuivre les envois</p> <p>Mettre en place une évaluation</p>

INTEGRATION DE LA POLITIQUE ANTIBIOTIQUES DANS UNE GESTION PLUS GLOBALE DU RISQUE INFECTIEUX ET MEDICAMENTEUX

Action	Impact	Suite à donner
10) Améliorer la couverture vaccinale des infections bactériennes et des infections virales pouvant se surinfecter	Pas d'actions concertées entre le plan antibiotique et les mesures prises dans le cadre de la politique vaccinale au cours de la période.	Les objectifs des 2 politiques doivent être concertés et mis en cohérence, faute de quoi cet axe ne doit pas être retenu parmi les priorités.
11) Promouvoir les mesures d'hygiène dans les établissements de santé publics et privés	<p>Nombreuses actions incluses dans le cadre du plan de prévention des infections nosocomiales et dans le cadre de la certification des établissements de santé.</p> <p>Impact positif : augmentation importante de la consommation de solutions hydro-alcooliques, réduction de l'incidence des SARM en milieu hospitalier.</p>	Action à poursuivre dans le cadre de la politique de prévention des infections nosocomiales, mais pas à inscrire en tant que telle dans le plan antibiotiques.
12) Améliorer l'utilisation des antibiotiques chez les personnes âgées	<p>Pas d'action réelle, problématique et champ couvert non définis.</p> <p>Demande de recensement des pratiques par l'ESAC dans le cadre de l'étude nursing home.</p>	<p>A reconsidérer.</p> <p>Mieux définir les problèmes à traiter, la cible, en particulier à partir de données objectives, avant d'inscrire en priorité cet axe dans un futur plan</p>
13) Assurer l'articulation avec les actions menées dans le cadre de la santé animale	Action inexistante faute d'avoir posé le problème réel et déterminés les leviers d'action	<p>C'est une action importante mais qui dépasse le cadre d'un plan conduit par le seul ministère de la santé.</p> <p>Domaine dont le pilotage incombe au ministère de l'agriculture, avec nécessité de maintenir une veille de la part du ministère de la santé.</p>

DECLINAISON DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE

14) Coordonner les actions sur le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé publics et privés		
Référénts en antibiothérapie	Déploiement (déclaré) presque généralisé, sauf dans les petits établissements. Cependant, un référent déclaré ne signifie pas forcément un temps dédié au bon usage des AB. Deux missions confondues : bon usage des AB et conseil en antibiothérapie / prise en charge des situations infectieuses complexes.	A poursuivre en précisant missions et moyens : - Dégager du temps spécifique pour les référents ; - former les référents non infectiologues ; - mettre en place des EPP concernant la fonction ; - mutualiser l'expertise en direction des petits établissements de santé et des EHPAD
Centres de conseil en antibiothérapie en France	Impact réel dans les 2 régions où ils ont été mis en place sous l'impulsion de leaders d'opinion (personne-dépendant), en termes de surveillance des consommations hospitalières, de veille épidémiologique et de conseil. Fragilité de structures associatives dont le financement n'est pas pérenne. Impact sur la ville encore limité.	A poursuivre, avec extension du dispositif : Généraliser ces centres, sur une base territoriale à définir, en lien avec les structures aux missions voisines : C-CLIN et OMEDITS
Mise en place d'ICATB dans les ES	En 2009, 80% des établissements de santé étaient classés en A ou en B, score démontrant le souci des établissements de santé de conduire une politique de bon usage des antibiotiques. Ce chiffre est en augmentation depuis 2006 où le score A ou B n'était atteint que par 12,9 % des établissements de santé déclarants au demeurant peu nombreux (336 établissements seulement à comparer aux 1356 établissements déclarants en 2009).	A poursuivre : améliorer la situation dans les 3% des établissements de santé qui déclarent actuellement des résultats très insuffisants.

Remarque :

L'évaluation de la mise en place des recommandations pour le bon usage des antibiotiques à l'hôpital repose principalement pour les pouvoirs publics sur l'indicateur composite ICATB.

Cet indicateur de qualité « généralisé » mesure les moyens mis en œuvre pour le respect de ces recommandations et l'autoévaluation pour la certification comporte un critère dédié. Cependant, les protocoles ne suffisent pas pour améliorer les pratiques et la conformité du protocole n'est pas équivalente au caractère approprié des prescriptions. Les accords-cadres sont un incitatif (financier) plus parlants pour les directions que pour les prescripteurs mais leur ciblage sur les prescriptions ambulatoires va clairement à l'encontre du développement des alternatives à l'hospitalisation, pourtant mises en place depuis plusieurs années pour les traitements antibiotiques longs (infections ostéo-articulaires par exemple).

Il serait donc approprié d'encourager le développement d'actions d'EPP (DPC) sur le bon usage, de revues morbi-mortalité pour les infections nosocomiales graves et les décès par maladies infectieuses.

15) Améliorer la qualité de prescription des antibiotiques en établissements de santé et préserver leur efficacité		
Action	Impact	Suite à donner
Accord-cadre antibiotiques	Impact non connu en termes de volume. Modification du dispositif depuis 2009. Plus motivant pour les directions que pour les prescripteurs. L'indicateur retenu (dépenses occasionnées en ville par les prescriptions hospitalières) est discutable, compte tenu de la politique de développement des alternatives à l'hospitalisation.	Action à poursuivre en adaptant les objectifs quantitatifs aux spécificités des établissements et recherchant des méthodes mieux à même d'inciter les prescripteurs, en lien avec le déploiement du DPC, la politique de certification dans chaque établissement et des dispositifs régionaux d'accompagnement.

SYSTEMES D'INFORMATION

Action	Impact	Suite à donner
16 et 18) Recueil et analyse des informations sur les résistances et évaluation de l'impact du plan	Les systèmes de surveillance de la résistance se sont remarquablement améliorés notamment sous l'influence de la participation de la France aux projets européens	Action à renforcer notamment pour : Améliorer la surveillance des résistances en ville
17) Recueil des informations sur les consommations en ville et à l'hôpital	Même remarque que pour la surveillance de la résistance.	Action à renforcer notamment pour : Disposer d'un véritable d'outil d'évaluation du bon usage des antibiotiques

RECHERCHE

Actions du Plan ATB	Impact	Suite à donner
<p>19) Participation aux projets européens</p>	<p>Divers services de la DGS et des agences sanitaires suivent ou participent activement aux principaux projets européens, et au programme ATB du Centre européen de contrôle des maladies (ECDC).</p> <p>Principaux résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indicateurs externes (ESAC, EARSS, Eurobaromètre). - Nouveaux outils (e-Bug). - Visibilité accrue (journées européennes) 	<p>A poursuivre.</p> <p>La coordination entre acteurs français devrait être renforcée pour mieux peser sur les activités concernées de l'ECDC et du programme européen de santé afin de participer à des projets multinationaux susceptibles de répondre aux objectifs du 3^{ème} Plan ATB français.</p>
<p>21) Proposer des sujets qui pourront faire l'objet de programmes de recherche en matière d'antibiotiques et de résistances bactériennes</p>	<p>Pas de réalisations concrètes sous l'égide du 2^{ème} plan.</p> <p>Le groupe de travail en charge de cette question a essentiellement eu un rôle de réflexion stratégique : identification des connaissances manquantes et de repérage des modes de financement existant ou possibles (PHRC, ANR, Aviesan, Europe)</p> <p>La participation de chercheurs français aux projets européens de recherche ne bénéficie d'aucune coordination ou assistance spécifique.</p>	<p>A réorienter.</p> <p>Les recherches en SHS en sciences de gestion et sur les services de santé ainsi que la recherche émergente en médecine générale constituent des pistes prometteuses.</p> <p>Le COMIOR (comité en charge de la réflexion sur la recherche au ministère de la santé) peut jouer un rôle dans l'interface avec les instances françaises de recherche.</p> <p>Compte tenu des enjeux mondiaux de cette recherche, il conviendrait de désigner un point focal (Aviesan ?) susceptible de faciliter l'accès de chercheurs français aux projets de recherche européens.</p>

<p>22) Encourager la recherche de nouvelles thérapeutiques anti-infectieuses et de nouveaux tests de diagnostic rapide</p>	<p>La DGS encourage les efforts européens pour trouver une solution à la pénurie de nouveaux antibiotiques.</p>	<p>Engager une concertation entre DGS, AFSSAPS, InVS, en partenariat avec les firmes intéressées et le LEEM pour avancer sur les propositions énoncées lors de la conférence de Stockholm et participer aux projets européens en cours (IMI) ou en préparation.</p>
--	---	---

ANNEXE IV : ACTIVITES EUROPEENNES

Depuis plus de dix ans, les services de la Commission européenne chargés de la santé (DG Sanco) et de la recherche en matière de santé (DG RTD), ont mené des activités relatives à la résistance aux antibiotiques, à partir des programmes pluriannuels de santé publique⁴¹ et des programmes-cadre de recherche⁴². Sur le plan opérationnel, ces activités sont développées par l'Agence européenne des médicaments (EMA⁴³ antimicrobiens à usage humain et vétérinaire), l'Agence européenne de sécurité alimentaire (EFSA⁴⁴), et par le Centre européen de contrôle des maladies (ECDC, Stockholm⁴⁵), en liaison avec les agences nationales compétentes (AFSAPS, InVS, etc..).

Un tableau de correspondance entre les actions françaises existantes ou proposées et les activités européennes a été établi sur la base notamment du 2^{ème} rapport de la Commission au Conseil sur la mise en œuvre de la Recommandation, daté d'avril 2010. *Ce tableau de correspondance ne préjuge pas de la participation française à l'ensemble des activités listées.*

Action du plan	Activités européennes	Commentaires
1) Formation initiale des prof. de santé		Pas de compétence communautaire directe
2) Formation médicale continue	ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases www.escmid.org/awards&grants	Projets d'éducation et de formation post-universitaire.
3) Mise à disposition d'outils d'aide à la prescription des antibiotiques	ABS International (SANCO) Développé par Roland Gareis GmbH Autriche, 2005 à 2006 www.abs-international.eu/ Contribution SANCO : €799.000	Prescription hospitalière dans 9 pays (hors FR). Analyse de la culture antibiotique dans 9 pays. Développement de programme de formation à l'Hôpital et de manuels. Etablir un réseau international de formateurs.
4) Site Internet	http://www.ecdc.europa.eu/fr/EAAD/Pages/Home.aspx	Site européen « grand public » en langue française
5) Amélioration du diagnostic	EUCAST (European Committee on antimicrobial susceptibility testing) Développé par ESCMID, 2003 à 2006 www.eucast.org Contribution SANCO : €356.000	Définir des méthodes communes de référence standardisées pour les tests de susceptibilité antimicrobienne. Développer un système interactif de collecte des valeurs entre six associations nationales, dont la Société française de Microbiologie.
6) Evaluation des modalités de la prescription	Tâches laissée aux autorités nationales compétentes.	*

⁴¹ http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/policy/index_en.htm

⁴² http://ec.europa.eu/research/health/infectious-diseases/antimicrobial-drug-resistance/index_en.html

⁴³ <http://www.ema.europa.eu>

⁴⁴ <http://www.efsa.europa.eu/en/biohaztopics/topic/amr.htm>

⁴⁵ http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Antimicrobial_Resistance.aspx

Action du Plan	Activités européennes	Commentaires
7) Actions de sensibilisation et de mobilisation du grand public	EUROBAROMETRE Enquêtes d'opinion spécifiques en 2003 -2010 financées par DG SANCO	Réponses plutôt favorables du public en FR, mieux informé que la moyenne des autres pays
8) Inclure dans l'enseignement scolaire	E-Bug pack, projet éducatif pour les élèves de 9 à 16 ans. Développé par HPA (UK), 2005 à 2009 www.e-bug.eu Contribution SANCO : €112.000	Les enfants doivent pouvoir quitter l'école avec les notions d'usage prudent des antibiotiques et de réduction des infections dans leur entourage Le projet tient compte des différences culturelles selon les pays Dix centres nationaux associés au projet, dont le CHU de Nice.
9) Formation et des professionnels de la petite enfance.		Tâches essentiellement nationales
10) Améliorer la couverture vaccinale bactér. et virales à surinfections	2 Programmes ECDC : - AMR - vaccinations	
11) Promouvoir les mesures d'hygiène dans les établissements de santé publics et privés	Recommandation du Conseil de juin 2009 : sécurité des patients et infections liées aux soins	Voir également Programme ECDC sur AMR/HAI (coordinateur : D. Monnet)
12) Améliorer l'utilisation chez les personnes âgées		Tâche nationale
13) Assurer l'articulation avec les actions menées dans le cadre de la santé animale	EFSA surveille zoonoses, risques de SARM, Coli, Salmonelles, Campylobact. EMA : recommandations du comité vétérinaire et nouveau projet de surveillance des antibiotiques vétérinaires (ESVAC)	Exploitation de l'avis conjoint (*) ECDC/EFSA/EMA/oct 2009 axé sur AMR, zoonoses et aliments : http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/scdoc/1372.htm Qui participe en FR à la surveillance « ESVAC » dans le domaine vétérinaire et quel est sera le rôle de la DGS?
14) Coordonner les actions sur le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé publics	IPSE/HELICS Développé par l'Université Cl. Bernard à Lyon, 2004 à 2007 http://helics.univ-lyon1.fr/ Contribution SANCO : €107.000	Améliorer la sécurité des patients en Europe pour réduire les infections nosocomiales et les résistances liées. 17 pays associés plus l'OMS-Genève. : Outils de formation + surveillance + outils de contrôle Ce projet de est-il connu et exploité en FR ?
15) Améliorer la qualité de prescription ATB	Guidelines de l'EMA sur anti-bactériens, anti-TB...	

Action du Plan	Activités européennes	Commentaires
16) Recueillir et analyser informations et mesurer l'impact	<p>BURDEN</p> <p>Développé par l'Université de Freiburg, DE, 2005 à 2008</p> <p>www.eu-burden.info</p> <p>Contribution SANCO : €114.000</p>	<p>Sensibiliser les politiques et l'opinion publique à l'impact des problèmes de résistance.</p> <p>Voir également les rapports de synthèse de la Commission au Conseil en 2005 et 2010 sur la mise en œuvre de la Recommandation de 2001, http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/amr_report2_en.pdf</p>
17) Mettre en place au sein des établissements de santé et en ville le recueil des données de consommations d'antibiotiques	<p>ESAC : European Surveillance of Antimicrobial Consumption</p> <p>Développé par l'Université d'Anvers, BE depuis 2000</p> <p>www.esac.ua.ac.be</p> <p>Contribution SANCO : €880.000</p>	<p>Le réseau ESAC collecte les données de consommation dans tous les pays. 12 pays disposent de données par indication (pas la FR). La coordination sera reprise par l'ECDC à partir de juillet 2011.</p> <p>Malgré une baisse notable, la consommation française reste parmi les plus élevées en Europe. Existe-t'il une analyse récente de l'AFSSAPS à ce sujet?</p>
18) Evaluer l'éventuel impact du plan sur l'incidence de certaines infections bactériennes ciblées	<p>EARSS : European Antimicrobial Resistance Surveillance Scheme RIVM, NL depuis 2000, repris par ECDC : EARS-Net www.rivm.nl/earss</p> <p>Contribution SANCO : €734.000</p>	<p>Surveillance de S. Pneumoniae, MRSA, ESBL, VRE, Acinetob.et, dans 12 pays : Clostrid. difficile</p> <p>Voir extrait des rapports épidémiologique de ECDC Résultats mitigés pour la France</p> <p>Existe-il une analyse récente du point focal (InVS)?</p>
19) Participation aux projets européens	<p>Programme prioritaire au sein de ECDC</p> <p>2 programme santé</p> <p>7^{ème} programme RTD</p> <p>Prochain Conseil ?</p>	<p>La coordination entre DGS, INSERM et agences sanitaires pour influencer les programmes, suivre les projets et agir au plan Européen devrait être mieux structurée</p>
20) Organiser une communication spécifique au plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques	<p>Journée européenne sur le bon usage des antibiotiques depuis 2008.</p> <p>http://www.ecdc.europa.eu/fr/EAAD/Pages/Home.aspx</p>	<p>Sensibiliser le grand public et les politiques sur MRSA</p> <p>Colloque à Paris à l'occasion de la journée du 18 novembre 2010</p>

Action du Plan	Activités européennes	Commentaires
<p>21) Proposer des sujets qui pourront faire l'objet de programmes de recherche en matière d'antibiotiques et de résistances bactér.</p>	<p>15 projets AMR identifiés dans le 7ème programme de recherche (2007/2013).</p> <p>AEROPATH novel Gram-negative drug targets</p> <p>AntiPathoG Gram-negative bacteria by trans-system approach</p> <p>ANTIRESDEV antibiotic-resistant bacteria in humans</p> <p>CAREPNEUMO Pneumococci by Host-Pathogen Interactions</p> <p>CONCOR community-acquired MRSA: counteractions</p> <p>DIVINOCEL Gram-negative cell division targets in the test tube</p> <p>HYPERDIF Hypervirulence in Clostridium difficile NABATIVI</p> <p>Novel Approaches to Bacterial Target Identification and Inhibition</p> <p>PAR Predicting antibiotic resistance</p> <p>PILGRIM spread and Infection with MRSA ST 398</p> <p>PNEUMOPATH dissection of pneumococcal-host interactions</p> <p>SATURN prevalence of hUman host ResistaNt bacteria</p> <p>SYBARIS biomarkers of anti-microbial drug resistance</p> <p>TEMPOtest Integrated Tool-Kit for Antibiotic Susceptibility</p> <p>TROCAR Combating Antimicrobial Resistance</p>	<p>Outre le programme européen HIV/Tuberculose/Malaria qui contribue à étudier les germes multi-résistants, un programme de recherche spécifique à la résistance antimicrobienne est conduit depuis 2000 pour un montant total d'environ €200 millions.</p> <p>En outre, une dotation supplémentaire spécifique a été consentie au partenariat public privé dénommé « Initiative pour les Médicaments innovants », dont le 2ème appel d'offres en 2009 concernait le développement de tests de diagnostic rapide des infections bactériennes.</p> <p>http://www.imi.europa.eu/</p> <p>Il ne semble pas y avoir de suivi ni de coordination au niveau français, malgré le potentiel important de co-financement.</p> <p>A ce jour, 10 des 15 projets listés ci-contre comportent la participation d'une équipe française.</p> <p>Voir également l'avis scientifique SANCO SCENIHR mai 2010 sur axes de recherche AMR/biocides</p>
<p>22) Encourager la recherche de nouvelles thérapeutiques anti-infectieuses et de nouveaux tests de diagnostic rapide</p>	<p>Une conférence européenne en septembre 2009, lors de la présidence suédoise de l'UE a porté sur les mesures réglementaires et financières qui pourraient inciter les firmes à développer de nouveaux antibiotiques.</p>	<p>Pour des raisons économiques et structurelles, la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques s'est considérablement ralenti au plan mondial.</p> <p>Lancement en 2010 d'une « Task-Force transatlantique » sur le sujet.</p> <p>Quelle sera la contribution française à ces initiatives ? Qui la pilotera ?</p>

Évaluation du **Plan National** pour préserver l'efficacité des **antibiotiques 2007 - 2010**

Depuis une vingtaine d'années, on observe en France une forte augmentation des résistances aux antibiotiques de certaines espèces bactériennes, couplée à un niveau de consommation d'antibiotiques record, parmi les plus élevés d'Europe. En parallèle, la quasi interruption du développement de nouvelles molécules dans ce domaine a considérablement réduit les possibilités d'alternatives thérapeutiques de certaines infections graves, en particulier hospitalières, à germes multirésistants.

En 2001, le ministère de la santé lançait un premier plan national sur la période 2001-2005 avec comme objectif de limiter au maximum l'apparition et la diffusion des résistances bactériennes par la diminution de l'exposition de la population aux antibiotiques. Pendant la durée de ce plan, une réduction importante de la consommation d'antibiotique a été obtenue, et le niveau de résistance aux antibiotiques a diminué pour certaines bactéries. En 2007, un deuxième plan antibiotique 2007-2010 était lancé, de façon à poursuivre les actions déjà engagées au cours de la 1ère phase et mettre en œuvre celles qui n'avaient pas pu l'être.

Ce deuxième plan est construit selon 7 axes, qui abordent respectivement les pratiques médicales, l'information du grand public et des professionnels de la petite enfance, l'articulation globale avec les politiques traitant du risque infectieux et du risque médicamenteux, les mesures en établissements de santé, le système d'information en matière de résistance bactérienne et de consommation d'antibiotiques, la communication et la recherche.

Saisi par le directeur général de la santé pour évaluer ce deuxième plan national, le HCSP a pris le parti de faire porter son analyse sur la politique nationale menée depuis 2001, et de l'inscrire dans une dimension européenne plus large.

À la fin de l'année 2010, la direction générale de la santé lançait les travaux préparatoires à un troisième plan national. C'est dans ce contexte que le HCSP propose cinq principes et cinq recommandations pour la définition, la mise en œuvre et le suivi du prochain plan.