

Université Victor Segalen Bordeaux 2

Année 2010

Thèse n°1744

THÈSE

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 2

Mention : Sciences, Technologie, Santé

Option : Epidémiologie et Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement le 6 décembre 2010

par **Catherine DUMARTIN**

née le 15 juin 1967 à Cenon

Cadre juridique du bon usage des antibiotiques

**Analyse comparative dans 12 Etats de l'Union européenne
et étude de l'impact sur l'utilisation des antibiotiques dans
des établissements de santé du Sud-Ouest de la France**

Jury

Bernard BEGAUD	Professeur	Président
Catherine MAURAIN	Professeur	Directeur de thèse
Didier TABUTEAU	Professeur associé	Rapporteur
Jean-Christophe LUCET	Professeur	Rapporteur
Dominique-Louis MONNET	Docteur ès sciences pharmaceutiques	Juge

Université Bordeaux 2 Victor Segalen

Année 2010

Thèse n°1744

THÈSE

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 2

Mention : Sciences, Technologie, Santé

Option : Epidémiologie et Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement le 6 décembre 2010

par **Catherine DUMARTIN**

née le 15 juin 1967 à Cenon

Cadre juridique du bon usage des antibiotiques

**Analyse comparative dans 12 Etats de l'Union européenne
et étude de l'impact sur l'utilisation des antibiotiques dans
des établissements de santé du Sud-Ouest de la France**

Jury

Bernard BEGAUD	Professeur	Président
Catherine MAURAIN	Professeur	Directeur de thèse
Didier TABUTEAU	Professeur associé	Rapporteur
Jean-Christophe LUCET	Professeur	Rapporteur
Dominique-Louis MONNET	Docteur ès sciences pharmaceutiques	Juge

REMERCIEMENTS

A Monsieur Bernard Bégaud

Professeur de Pharmacologie à l'Université Victor Segalen Bordeaux 2
Directeur de l'unité Inserm 657 "Pharmaco-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations"

Je vous remercie très vivement d'avoir accepté la Présidence de ce jury, après avoir soutenu ce projet de thèse et sa réalisation au sein de l'Unité Inserm 657. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame Catherine Maurain

Professeur de Droit et Economie de la Santé à l'Université Victor Segalen Bordeaux 2
Membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Je vous suis extrêmement reconnaissante pour avoir adhéré tout de suite à ce projet de thèse en 2004, pour vous être investie pour qu'il soit accepté, et pour m'avoir soutenue toutes ces années. Vous m'avez guidée avec rigueur et fait bénéficier de vos compétences et de votre expérience pour la construction et la conduite de l'analyse juridique. J'espère que nous aurons encore de nombreuses occasions de collaborer pour illustrer tout l'intérêt d'un usage approprié ... de l'encadrement juridique pour la sécurité d'utilisation des produits de santé.

A Monsieur Didier Tabuteau

Conseiller d'Etat

Co-directeur de l'Institut droit et santé et professeur-associé à l'Université Paris Descartes Paris 5

Responsable de la chaire Santé de Sciences Po et du Centre d'Analyse des Politiques Publiques de Santé de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique

Je suis extrêmement honorée que le co-auteur du « Code européen de la Santé » ait accepté d'être rapporteur de cette thèse, et d'apporter son expertise à l'analyse critique de ce travail, malgré ses nombreuses activités. Je tiens à l'assurer de mon immense gratitude et de ma grande admiration pour son sens stratégique, son action au service de la démocratie sanitaire et de la sécurité sanitaire et pour son enthousiasme constant dans tous ses projets.

A Monsieur Jean-Christophe Lucet

Professeur de Microbiologie-Hygiène Hospitalière à l'Université Denis Diderot Paris 7

Chef du service d'hygiène et de lutte contre les infections nosocomiales du GH Bichat-Claude Bernard

Un grand merci pour avoir accepté la charge de juger ce travail et pour me faire bénéficier de ton expérience sur le bon usage des antibiotiques et l'étude de ses déterminants. Sois assuré de ma très sincère reconnaissance.

A Monsieur Dominique Monnet

Responsable de l'unité « antimicrobial resistance / healthcare-associated infections » de l'ECDC

Je te remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury et de juger ce travail qui n'aurait pu être conduit à bien sans tes conseils et ton soutien dans les moments décisifs. Grâce à ton accueil pour un stage à l'ECDC, à la confiance que tu m'as accordée, les contacts nécessaires ont pu être établis pour la réalisation de ce travail. Avoir pu bénéficier de ton expérience européenne, de ta disponibilité, et de tes encouragements a été une grande chance !

A Mesdames les Professeurs Claudine Quentin-Noury, Céline Ohayon et Marie-Claude Saux : je tiens à vous remercier pour votre soutien et vos conseils en tant que tutrice et membres du comité de suivi de ce projet de thèse.

A tous les collègues en France en Europe qui ont participé à ce travail

A Anne-Marie Rogues, qui m'a encouragée et conseillée à toutes les étapes, dès le début, quasiment « H24 et 7/7 », en passant par le concours d'entrée à l'école doctorale, les réponses aux questions du week-end, l'exploitation des données issues des établissements de santé du Sud-Ouest... jusqu'au dernier moment ! Je te remercie infiniment pour tout cela et pour le plaisir de travailler avec toi dans la « vraie vie » professionnelle sur les sujets antibiotiques.

A Pierre Parneix, Anne-Gaëlle Venier et Christophe Gautier : merci à tous trois de votre soutien, de votre compréhension et pour m'avoir permis de prendre une disponibilité de quatre mois et de poser mes congés, RTT, CET... Travailler avec vous au quotidien au CCLIN est un véritable privilège.

Je remercie également Jean-Pierre Gachie et Jean-Claude Labadie pour m'avoir accueillie à Bordeaux, guidée dans l'entreprise de ce travail, et pour leur soutien constant, encore aujourd'hui.

Un grand merci à Muriel Péfau et Brice Amadéo, pour leur aide indispensable et précieuse à l'analyse des données et leur patience pour répondre à mes questions et mes demandes, malgré les décalages géographiques et temporels !

Merci à toute l'équipe du CCLIN qui a supporté que je passe une partie de mes congés de ces trois dernières années dans mon bureau du CCLIN...

Je remercie également les collègues de l'ECDC qui m'ont encouragée, se sont intéressés à ce travail, et auprès desquels j'ai eu grand plaisir à travailler et à apprendre sur la richesse européenne, pendant quatre mois : Sarah, Catherine, Carl, Ole, Todd, Klaus, Peet, Svetla et Johann, J. Gieseke et P. Kramatz, et bien sûr tous les autres membres de SAU, SUN, les participants au French lunch et aux comidas españolas !

Merci à D. Guillemot, A. Fourier-Réglat et A.Thiébaud, pour leurs conseils et leur aide à la réalisation de ce travail. Merci à Laurent Toulemon pour avoir pris du temps, entre deux congrès, pour m'éclairer de ses conseils et explications sur les ACM.

Merci aux collègues de la DG SANCO de la Commission européenne : B.Toussaint, V. Houdry, N. Safrany, M. Kokki et P. Gugliemetti pour m'avoir confié l'analyse de l'enquête sur la mise en œuvre de la recommandation 2002/77/CE et pour leurs commentaires et leur aide dans la phase de rédaction des rapports.

Je remercie les experts qui ont consacré du temps à répondre à mes questions par mail, par téléphone ou en direct : S. Mertz-Gercek (Autriche), S. De Corte, H. Goossens (Belgique), U.S. Jensen (Danemark), A. Barger (Allemagne), S. Donlon, F. Fitzpatrick (Irlande), C. Gagliotti, S. Brusaferrò, A. Pantosti (Italie), E. Heisbourg (Luxembourg), I.C. Gyssens, T. Daha (Pays-Bas); avec une mention spéciale pour J. Campos (Espagne), I. Riesenfeld-Örn (Suède), et S. Wellsted (Royaume-Uni, Angleterre) pour m'avoir reçue dans leur laboratoire et ministère.

Mes remerciements vont aussi à tous les professionnels des établissements de santé de l'interrégion Sud-Ouest qui s'investissent au quotidien dans le bon usage des antibiotiques et la prévention des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Merci, merci, merci à ma famille toujours attentive et compréhensive dont le soutien, la force et la joie de vivre sont tellement précieux.

Special thanks à Lucie et Maria, relectrices de choc !

Merci à tous mes amis, ceux du Sud-Ouest et ceux de Paris, ceux de ... presque 30 ans et les autres, pour avoir supporté mes absences et annulations et pour être toujours présents dans les moments de fête comme dans les périodes difficiles.

TABLE DES MATIERES

Abréviations	15
Introduction	17
Première partie : L'Europe de la santé publique face à la diffusion de la résistance aux anti-infectieux	19
Chapitre I : Sécurité des soins et usage rationnel des anti-infectieux dans l'Union européenne	21
§ I. Stratégie de renforcement de la sécurité sanitaire en Europe	21
Section I : Des responsabilités partagées en matière de santé	21
Section II : La sécurité sanitaire des produits de santé, dont les antibiotiques : des exigences communes pour une libre circulation	24
Section III : La sécurité sanitaire des personnes	26
A – La prévention et la surveillance des maladies transmissibles	26
B – La sécurité des soins aux patients (« patient safety »)	27
§ II. L'usage prudent des antibiotiques	28
Section I : Utilisation des antibiotiques en médecine humaine : problématique et enjeux	28
A – Un apport thérapeutique majeur	28
B – Des effets indésirables individuels, à court et à moyen terme	29
C – La progression des résistances bactériennes aux antibiotiques : un effet indésirable à l'échelon collectif	30
D – Impasse thérapeutique et pause des innovations	31
Section II : L'impératif de rationaliser l'utilisation des antibiotiques : une prise de conscience collective	33
A – Agir sur les déterminants de la résistance bactérienne et de l'utilisation des antibiotiques	34
B – Une réponse internationale à une menace mondiale	36
1 – La stratégie de l'Organisation Mondiale de la Santé	36
2 – L'initiative de l'Union européenne : une stratégie pour coordonner les politiques nationales, favoriser la coopération internationale et soutenir la recherche	37
C – En France, une priorité de santé publique depuis le début des années 1990	38
1 – Programmes nationaux pour la réduction des infections nosocomiales et de la résistance bactérienne aux antibiotiques	39
2 – Plans pour préserver l'efficacité des antibiotiques	39
Section III : Utilisation des antibiotiques en santé animale	40
A – Problématique de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire	40
B – Une volonté forte, aux niveaux national et européen, de rationaliser l'usage des antibiotiques et de surveiller les résistances et leur impact en santé humaine	41
Chapitre II : Cadre juridique du bon usage des antibiotiques et de la lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques dans l'Union européenne	43
§ I. Les actions de promotion du bon usage des antibiotiques et de maîtrise de la résistance bactérienne dans l'Union européenne	43
Section I : La recommandation du Conseil du 15 Novembre 2001 : un cadre pour l'utilisation prudente des agents anti-infectieux en médecine humaine	43
A – Une stratégie et une organisation nationales	44

B – Un échange d’informations et d’expériences	44
Section II : Des programmes d’actions communautaires en santé publique	45
Section III : Des programmes de recherche	46
A – Surveillance de la consommation des antibiotiques	46
B – Surveillance de la résistance bactérienne	47
C – Autres projets	48
Section IV : Un domaine d’action pour les agences sanitaires européennes	49
A – Une priorité d’action du centre européen de prévention et de contrôle des maladies (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC)	49
B – Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)	50
C – Autorité européenne de sécurité alimentaire (European Food Safety Authority, EFSA)	51
D – Agence exécutive pour la santé et les consommateurs	51
Section V : Coordination avec les autres acteurs	52
A – Conseil de l’Europe	52
B – Organisation Mondiale de la Santé	52
C – Etats-Unis d’Amérique	52
§ II. Intérêt de l’étude de l’impact de la norme juridique sur l’utilisation des antibiotiques	53
Section I : Evaluation de l’efficacité de la norme juridique : un impératif de santé publique	53
A – Une incitation de l’UE à développer la norme juridique	53
B – Un libre choix d’encadrement juridique, selon le principe de subsidiarité	53
C – Intérêt de l’évaluation et du partage d’expériences entre pays	54
Section II : Objectifs de l’étude et résultats attendus	55
A – Analyse comparative des actions conduites et des niveaux d’encadrement juridique dans différents pays européens	55
B – Etude des liens entre l’application du cadre juridique et des indicateurs de l’utilisation des antibiotiques sur un échantillon d’établissements soumis à la même réglementation	55
Deuxième partie : Analyse comparative de la mise en œuvre des recommandations pour un usage prudent des antibiotiques dans des Etats de l’Union européenne	57
Chapitre I : Méthodologie de l’évaluation de la mise en œuvre de la recommandation pour un usage prudent des antibiotiques	59
§ I. Evaluation des stratégies et actions pour un usage prudent des antibiotiques : enquête pour la Commission européenne	59
Section I : Elaboration d’un questionnaire pour l’évaluation de la mise en œuvre de la recommandation pour un usage prudent des antibiotiques	60
Section II : Recueil et validation des données	61
Section III : Analyse des données et diffusion des résultats	61
§ II. Etude du cadre juridique pour le bon usage des antibiotiques dans des Etats de l’Union européenne	62
Section I : Elaboration d’une grille de recueil spécifique pour le cadre juridique	62
Section II : Recueil et validation des données	63
A – Sélection des Etats étudiés	63
B – Identification des sources complémentaires d’information	63
C – Validation des données recueillies	64
Section III : Méthode d’analyse du cadre juridique	64

Chapitre II : Stratégies et cadres juridiques pour un usage prudent des antibiotiques	66
§ I. Les politiques dans les Etats de l'Union européenne : évaluation sous l'égide de la Commission européenne	66
Section I : Organisation nationale : stratégies, plan d'actions et mécanisme intersectoriel de coordination	66
Section II : Surveillance de la résistance aux anti-infectieux et de l'utilisation des antibiotiques	69
A – Développement de la surveillance de la résistance aux anti-infectieux	69
B – Surveillance de la consommation d'anti-infectieux	71
Section III : Mesures de prévention du mésusage des antibiotiques et de la diffusion des résistances bactériennes	72
A – Dispensation des antibiotiques	72
B – Recommandations de traitements par les anti-infectieux	73
C – Prévention et maîtrise des infections associées aux soins	74
Section IV : Formation des professionnels de santé, information du public et recherche	75
Section V : Utilisation d'indicateurs	76
A – Indicateurs de suivi de la mise en place des stratégies nationales	76
B – Utilisation d'indicateurs pour suivre l'évolution de la situation	77
Section VI : Progrès depuis le premier rapport et pistes d'action	78
A – Organisation et plan d'actions	78
B – Surveillance épidémiologique	79
C – Usage prudent des anti-infectieux	80
D – Prévention et maîtrise des infections associées aux soins	80
E – Formation des professionnels de santé et information du public	81
F – Evaluation	81
Section VII : Les axes de travail au niveau européen	82
Section VIII : Les avantages et limites de l'évaluation sous l'égide de la Commission européenne	83
§ II. Analyse du cadre juridique en France et dans des Etats de l'Union européenne	85
Section I : France	85
A – Le corpus normatif	85
B – Organisation nationale	86
1 – Stratégie	86
a. Fondements juridiques	86
b. Champ d'application et contenu	86
2 – Mécanisme intersectoriel de coordination	87
a. Fondements juridiques	87
b. Champ d'application et missions	87
3 – Rôle des institutions	88
C – Cadre juridique des actions	89
D – Evaluation de la stratégie et bilan de la situation	92
E – Budget	92
F – Campagnes d'information	92
G – Commentaires	93
Section II : Allemagne	93
A – Le corpus normatif	93
B – Organisation nationale	94
1 – Stratégie	94
a. Fondements juridiques	94
b. Champ d'application et contenu	94
2 – Mécanisme intersectoriel de coordination	94
3 – Rôle des institutions	94
C – Cadre juridique des actions	95
D – Evaluation de la stratégie et bilan de la situation	96
E – Budget	96
F – Campagnes d'information	96

G – Commentaires	97
Section III : Angleterre	97
A – Le corpus normatif	97
B – Organisation nationale	97
1 – Stratégie	97
a. Fondements juridiques	97
b. Champ d'application et contenu	98
2 – Mécanisme intersectoriel de coordination	98
a. Fondements juridiques	98
b. Champ d'application et missions	99
3 – Rôle des institutions	99
C – Cadre juridique des actions	100
D – Evaluation de la stratégie et bilan de la situation	102
E – Budget	102
F – Campagnes d'information	103
G – Commentaires	103
Section IV : Autriche	103
A – Le corpus normatif	103
B – Organisation nationale	104
C – Cadre juridique des actions	104
D – Evaluation de la stratégie et bilan de la situation	105
E – Budget	105
F – Campagnes d'information	105
G – Commentaires	105
Section V : Belgique	106
A – Le corpus normatif	106
B – Organisation nationale	106
1 – Stratégie	106
a. Fondements juridiques	106
b. Champ d'application et contenu	106
2 – Mécanisme intersectoriel de coordination	107
a. Fondements juridiques	107
b. Champ d'application et missions	107
3 – Rôle des institutions	108
C – Cadre juridique des actions	108
D – Evaluation de la stratégie et bilan de la situation	110
E – Budget	111
F – Campagnes d'information	111
G – Commentaires	111
Section VI : Danemark	112
A – Le corpus normatif	112
B – Organisation nationale	112
1 – Stratégie et mécanisme intersectoriel de coordination	112
2 – Rôle des institutions	112
C – Cadre juridique des actions	113
D – Evaluation et bilan de la situation	114
E – Budget	114
F – Campagnes d'information	114
G – Commentaires	114
Section VII : Espagne	115
A – Le corpus normatif	115
B – Organisation nationale	115
1 – Stratégie et mécanisme intersectoriel de coordination	115
2 – Rôle des institutions	116
C – Cadre juridique des actions	117
D – Evaluation et bilan de la situation	118
E – Budget	118
F – Campagnes d'information	118
G – Commentaires	119

Section VIII : Irlande	119
A – Le corpus normatif	119
B – Organisation nationale	120
1 – Stratégie	120
a. Fondements juridiques	120
b. Champ d'application et contenu	120
2 – Mécanisme intersectoriel de coordination	120
a. Fondements juridiques	120
b. Champ d'application et missions	120
3 – Rôle des institutions	121
C – Cadre juridique des actions	121
D – Evaluation de la stratégie et bilan de la situation	123
E – Budget	124
F – Campagnes d'information	124
G – Commentaires	124
Section IX : Italie	124
A – Le corpus normatif	124
B – Organisation nationale	125
1 – Stratégie et mécanisme intersectoriel de coordination	125
2 – Rôle des institutions	125
C – Cadre juridique des actions	126
D – Evaluation et bilan de la situation	127
E – Budget	128
F – Campagnes d'information	128
G – Commentaires	128
Section X : Luxembourg	128
A – Le corpus normatif	129
B – Organisation nationale	129
1 – Stratégie	129
2 – Mécanisme intersectoriel de coordination	129
a. Fondements juridiques	129
b. Champ d'application et missions	129
3 – Rôle des institutions	129
C – Cadre juridique des actions	130
D – Evaluation et bilan de la situation	131
E – Budget	131
F – Campagnes d'information	131
G – Commentaires	132
Section XI : Pays-Bas	132
A – Le corpus normatif	132
B – Organisation nationale	132
1 – Stratégie et mécanisme intersectoriel de coordination	132
2 – Rôle des institutions	133
C – Cadre juridique des actions	133
D – Evaluation de la stratégie et bilan de la situation	134
E – Budget	134
F – Campagnes d'information	135
G – Commentaires	135
Section XII : Suède	135
A – Le corpus normatif	135
B – Organisation nationale	135
1 – Stratégie	135
a. Fondements juridiques	135
b. Champ d'application et contenu	136
2 – Mécanisme intersectoriel de coordination	136
a. Fondements juridiques	136
b. Champ d'application et missions	136
3 – Rôle des institutions	137
C – Cadre juridique des actions	138
D – Evaluation de la stratégie et bilan de la situation	139
E – Budget	140

F – Campagnes d’information	140
G – Commentaires	140
Chapitre III : Typologie des cadres juridiques pour le bon usage des antibiotiques et étude de leur impact sur l’utilisation des antibiotiques et les résistances bactériennes	141
§ I. Caractéristiques communes et spécificités des cadres juridiques selon leur champ d’application	141
Section I : Stratégie, plan d’actions et commission nationale : encore en voie de généralisation	143
Section II : Surveillance : un cadre différent selon l’objet	143
Section III : Bon usage des antibiotiques : un domaine peu encadré	144
Section IV : Evaluation et contrôle : des situations contrastées	145
§ II. Des approches différenciées selon les Etats	146
Section I : Un cadre juridique développé et une forte implication des autorités sanitaires	146
Section II : Des actions conduites par les professionnels de santé, reconnues par les autorités sanitaires	147
Section III : Des situations disparates, sans caractéristique véritablement commune	148
Section IV : Aspects socio-culturels et relations avec les encadrements juridiques	151
§ III. Les liens entre le cadre juridique et l’évolution des indicateurs d’utilisation des antibiotiques et de résistance bactérienne	153
Section I : Indicateurs de consommation des antibiotiques	153
Section II : Indicateurs de résistance bactérienne aux antibiotiques	156
Section III : Comportement et connaissances des citoyens	159
Section IV : Association entre le cadre juridique et les indicateurs d’utilisation des antibiotiques et de résistance bactérienne	160
§ IV. Perspectives	165
Section I : Améliorer les connaissances sur les encadrements efficaces	166
A – Identifier les éléments d’encadrement juridique nécessaires et les plus efficaces	166
B – Suivre et évaluer leur application	167
C – Favoriser le partage d’informations entre pays	167
Section II : Limites de l’étude	168
Troisième partie : Application à l’étude de l’impact du cadre juridique pour le bon usage des antibiotiques dans des établissements de santé du Sud-Ouest de la France	171
Chapitre I : Suivre l’impact de l’encadrement juridique et surveiller l’utilisation des antibiotiques dans les établissements de santé	173
§ I. Contexte, objectifs et méthode des études sur l’utilisation des antibiotiques dans les établissements de santé	173
Section I : Contexte de l’étude	173
Section II : Objectif de l’étude	174
Section III : Méthode de l’étude	174
A – Collecte des données	174
1 – Période et mode de recueil des données	174

2 – Etablissements et activités concernés et exclusions	174
3 – Données recueillies	175
B – Analyse des données	176
1 – Analyse descriptive des politiques et consommations	176
2 – Relation entre encadrement juridique et politiques locales	177
3 – Analyse des liens entre politique de bon usage et consommation d'antibiotiques	177
§ II. Description des établissements participants	178
Chapitre II : Relations entre cadre juridique, politique locale de bon usage et consommations d'antibiotiques	179
§ I. Evolution des stratégies locales de bon usage des antibiotiques : des progrès considérables en lien avec un cadre juridique renforcé	179
§ II. Evolution des consommations d'antibiotiques	183
Section I : Evolution de la consommation globale d'antibiotiques	183
A – Consommation d'antibiotiques en nombre de DDJ	183
B – Consommation d'antibiotiques rapportée aux journées d'hospitalisation	184
C – Consommation d'antibiotiques rapportée au nombre d'admissions	186
Section II : Evolution des consommations d'antibiotiques ciblés	186
§ III. Impact des mesures de bon usage sur la consommation des antibiotiques	189
Section I : Résultats de l'étude du lien entre la politique locale de bon usage et la consommation d'antibiotiques	189
A – Un effet contrasté des mesures en place entre 2005 et 2008 sur l'évolution des consommations d'antibiotiques entre 2005 et 2009	189
B – Etude des mesures associées à une réduction de plus de 10% des consommations entre 2005 et 2009	191
Section II : Intérêts et limites de l'étude des politiques de bon usage et des consommations d'antibiotiques	192
A – Le bon usage des antibiotiques progresse	192
B – Des difficultés persistantes, pouvant bénéficier d'une adaptation du cadre juridique et d'une aide à la mise en œuvre effective et efficace	193
C – Un dispositif de suivi des consommations d'antibiotique à consolider	194
D – Des limites à l'étude de l'impact du cadre juridique sur l'utilisation des antibiotiques	194
§ IV. Perspectives	197
Conclusion	199
Références bibliographiques	201
Liste des publications	217
Antibiotic stewardship programmes: legal framework and structure and process indicator in Southwestern French hospitals, 2005-2008 (article accepté dans Journal of Hospital Infection)	219
Antibiotic stewardship measures to control antibiotic use: a five-year survey in 74 hospitals, Southwestern France. (article soumis à Journal of Antimicrobial Chemotherapy)	225
Prudent use of antimicrobial agents and control of antimicrobial resistance in human medicine in the European Union: achievements and challenges in the implementation of Council Recommendation 2002/77/EC based on Member States' reports. (article en cours)	237
Legal framework on the prudent use of antibiotics and antimicrobial resistance control in 12 European countries: common approaches and challenges (article en cours)	253
Annexes	271
Annexe 1 : Antibiotiques en développement en 2008 (extrait de : Rapport conjoint de l'ECDC et de l'EMA « The bacterial challenge: time to react »)	273

Annexe 2 : Recommandation du Conseil du 15 novembre 2001 (2002/77/CE) relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine.	275
Annexe 3 : Organisation et composition de l'équipe ARHAI de l'ECDC	279
Annexe 4 : Rapport de la Commission européenne au Conseil sur la mise en œuvre de la recommandation 2002/77/CE sur l'usage prudent des anti-infectieux, sur la base des rapports des états Membres (version anglaise)	281
Annexe 5 : Questionnaire utilisé pour l'enquête de la Commission européenne	291
Annexe 6 : Questionnaire utilisé pour le recueil des textes officiels	301
Annexe 7 : Analyse des correspondances multiples entre cadre juridique et indicateurs de l'utilisation des antibiotiques et des résistances bactériennes. Description des variables utilisées et des résultats de l'analyse	303

ABREVIATIONS

AFSSaPS :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AFSSA :	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
ARS :	Agence régionale de santé
ATC :	Anatomical therapeutical chemical (classification proposée par l’OMS)
BLSE :	Bêtalactamase à spectre étendu
BMR :	Bactéries multirésistantes (aux antibiotiques)
C3G :	Céphalosporines de troisième génération
CCLIN :	Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales
CH :	Centre Hospitalier
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CLCC :	Centre de Lutte Contre le Cancer
CNAMTS :	Caisse Nationale d’Assurance Maladie des travailleurs salariés
CSP :	Code de la santé publique
CTIN :	Comité technique des infections nosocomiales
CTINILS :	Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins
DDJ :	Dose définie journalière
DGS :	Direction Générale de la Santé
DMS :	Durée moyenne de séjour
DREES :	Direction de la recherche, des études, de l’évaluation et des statistiques
EAAD :	European antibiotic awareness day
EARSS :	European antimicrobial resistance surveillance system : réseau européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques
ECDC :	European centre for disease prevention and control
EFSA :	European food safety authority
EMA :	European Medicines Agency
EHPAD :	Etablissement d’hébergement de personnes âgées dépendantes
ES :	Etablissement de santé
ESAC :	European surveillance of antimicrobial consumption : réseau européen de surveillance de la consommation d’anti-infectieux
ESLD :	Etablissement de Soins de Longue Durée
ESSR :	Etablissement privé à but lucratif ou non, de soins de suite et de réadaptation
JH :	Journées d’hospitalisation
HAS :	Haute autorité de santé
HIA :	Hôpital d’instruction des armées
IAS :	Infections associées aux soins
ICATB :	Indice composite du bon usage des antibiotiques
IDE :	Infirmière diplômée d’Etat
INPES :	Institut de prévention et d’éducation en santé

InVS :	Institut de veille sanitaire
LOC :	Hôpital Local
MCO :	Etablissement privé à but lucratif ou non (participant au service public hospitalier), ayant une activité de médecine, chirurgie ou obstétrique
NFP :	National focal point : personnes ressources identifiées dans chaque pays pour assurer la représentation nationale dans les groupes de travail de l'ECDC pour les principaux sujets de travail, ici la résistance aux anti-infectieux.
OMEDIT :	Observatoire régional des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques
OMS :	Organisation mondiale de la santé
ONERBA :	Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques
PSY :	Etablissement spécialisé en psychiatrie
RAISIN :	Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
SARM :	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SFAR :	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation,
SLD :	Soins de longue durée (secteur d'activité)
SSR :	Soins de suite et de réadaptation (secteur d'activité)
UE :	Union européenne
USI :	Unité de soins intensifs

Abréviations des noms des Etats :

AT : Autriche,	FI : Finlande,	NO : Norvège,
BE : Belgique,	FR : France,	PL : Pologne,
BU : Bulgarie,	HU : Hongrie,	PT : Portugal,
CY : Chypre,	IE : Irlande,	RO : Roumanie,
CZ : République Tchèque,	IT : Italie,	SI : Slovénie,
DE : Allemagne,	LT : Lituanie,	SR : Slovaquie,
DK : Danemark,	LU : Luxembourg,	SE : Suède,
EE : Estonie,	LV : Lettonie,	UK : Royaume-Uni
EL : Grèce,	MT : Malte,	
ES : Espagne,	NL : Pays-Bas,	

INTRODUCTION

« *Les antibiotiques, c'est pas automatique* ».

Ce slogan bien connu des français est apparu en 2002 dans le cadre de la première campagne grand public organisée avec l'objectif de réduire la consommation inutile d'antibiotiques.

Si une logique économique a prévalu à l'initiation de cette campagne d'information par la Caisse Nationale d'Assurance-Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), la démarche s'est inscrite dans une stratégie nationale de santé publique visant à préserver l'efficacité des antibiotiques grâce à un meilleur usage de ceux-ci et à une réduction de l'exposition globale de la population française aux antibiotiques.

Le danger représenté par l'augmentation de la fréquence des bactéries résistantes aux antibiotiques, favorisé par un mésusage de ces médicaments, avait été identifié dès les années 1990, tant en ville, avec la résistance des pneumocoques aux pénicillines, qu'en milieu hospitalier, avec la diffusion de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et d'Entérobactéries produisant des bêtalactamases à spectre étendu. En outre, le constat de la fréquence élevée de prescriptions antibiotiques inappropriées, voire inutiles, avait conduit à la diffusion de recommandations sur le bon usage des antibiotiques et sur la réduction des infections à bactéries multirésistantes aux antibiotiques dès le milieu des années 1990. La France dispose désormais d'un corpus juridique pour promouvoir le bon usage des antibiotiques et d'un dispositif de suivi de l'impact de la politique menée, en particulier au sein des établissements de santé.

La résistance bactérienne ne concerne pas que la France : l'Union européenne, notamment, a développé une stratégie de prévention des résistances bactériennes à la fin des années 1990 et le Conseil de l'Union européenne a émis en 2001 une recommandation relative à l'utilisation prudente des agents anti-infectieux en médecine humaine. Malgré cela, les données de surveillance européenne objectivaient une augmentation globale des résistances bactériennes, avec des variations selon les pays et les espèces bactériennes. Fin 2005, un rapport de la Commission européenne concernant la mise en place de la recommandation de 2001 soulignait la grande diversité des actions menées et des données disponibles selon les pays. Or, le développement des coopérations en matière de soins et le possible transfert de patients porteurs de bactéries résistantes aux antibiotiques entre structures de santé au sein de l'Union européenne impose une réflexion sur la coordination des actions et le développement d'une culture partagée de prévention et d'évaluation des résultats, à défaut d'harmonisation.

Quelle est la situation des Etats de l'Union européenne à la fin des années 2000, plusieurs années après l'adoption de la recommandation du Conseil ? Comment s'organisent les plans d'actions nationaux, leur mise en place, leur évaluation ? Quels sont leurs résultats ? Quel est le chemin parcouru et quels sont les enjeux à venir ?

C'est pour tenter d'apporter des éléments de réponse à ces questions qu'a été conduit ce travail d'analyse des actions menées dans les Etats de l'Union européenne pour promouvoir le bon usage des antibiotiques et prévenir les résistances bactériennes. En nous basant sur l'hypothèse que le corpus juridique développé et les conditions de son application influent, avec d'autres facteurs sanitaires et socio-culturels, sur le bon usage des antibiotiques, nous avons cherché à établir des typologies de ces encadrements et à étudier les relations entre le cadre juridique et l'évolution

d'indicateurs de la consommation des antibiotiques et de la résistance bactérienne. Cette démarche d'analyse des liens entre le cadre juridique, les moyens mis en œuvre pour son application, et l'utilisation des antibiotiques a été appliquée au champ plus ciblé des établissements de santé, en étudiant un échantillon d'établissements soumis à la même réglementation, dans le Sud-Ouest de la France.

La première partie de ce travail retrace la problématique du bon usage des antibiotiques et des résistances bactériennes à ces médicaments dans le contexte européen et précise les actions développées par les différents acteurs. Ce panorama vise à présenter l'utilité de démarches concertées, et l'impérieuse nécessité d'évaluer tant l'application que l'efficacité des mesures prises pour adapter les plans d'action aux nouveaux enjeux.

Dans une deuxième partie, les mesures prises par les Etats membres pour appliquer la recommandation du Conseil sur l'usage prudent des anti-infectieux sont recensées. Cette étude a été réalisée pour le compte de la Commission européenne, qui est chargée d'évaluer régulièrement l'avancée des Etats membres dans la mise en œuvre des recommandations adoptées. En complément de cette étude, une analyse comparative des cadres juridiques développés dans douze Etats pour le bon usage des antibiotiques a été conduite afin de caractériser les encadrements, leur impact et de dégager des pistes de progrès. Ces travaux complémentaires, outre l'objectif opérationnel d'identification d'axes d'amélioration au niveau de chaque Etat et au niveau communautaire pour progresser dans le bon usage des antibiotiques et la maîtrise de la résistance bactérienne, devaient aussi contribuer aux échanges d'expériences entre professionnels, experts et décideurs.

La troisième partie de cette recherche présente l'étude réalisée auprès d'établissements de santé du Sud-Ouest de la France afin de préciser les relations entre le cadre juridique, sa mise en œuvre pratique et son impact sur l'utilisation des antibiotiques. L'objectif était, dans ce champ plus restreint, d'approcher les éléments du cadre juridique les plus efficaces et d'envisager les éventuelles évolutions nécessaires, concernant notamment les modalités de sa mise en œuvre.

A l'heure où la sécurité des patients et la protection des populations contre les menaces infectieuses sont des priorités de santé publique au niveau communautaire, ce travail vise à dresser un état des lieux du bon usage des antibiotiques en France et dans l'Union européenne, et à préciser les modalités optimales de mise en œuvre des actions de rationalisation de l'utilisation des antibiotiques. Il s'agit ainsi de proposer, aux professionnels et aux décideurs, des éléments de réflexion sur les domaines pouvant tirer un bénéfice d'un encadrement juridique, d'apporter des informations utiles pour envisager les possibilités d'adoption de principes partagés, au niveau communautaire, pour l'évaluation des mesures prises, et d'améliorer ainsi l'efficacité des politiques de bon usage des antibiotiques.

PREMIERE PARTIE

L'EUROPE DE LA SANTE PUBLIQUE

FACE A LA DIFFUSION

DE LA RESISTANCE AUX ANTI-INFECTIEUX

Chapitre I : Sécurité des soins et usage rationnel des anti-infectieux dans l'Union européenne

§ I. Stratégie de renforcement de la sécurité sanitaire en Europe

Section I : Des responsabilités partagées en matière de santé

Avant l'acte unique européen de 1986, la Communauté européenne n'avait aucun rôle en matière de santé publique. La place de la santé publique dans la politique européenne et les modalités d'action dans ce domaine furent précisées par le traité de Maastricht de 1992, dans son titre X, intitulé « Santé publique », article 152¹. Les dispositions de cet article ont été reprises et complétées dans l'article 168 du traité de Lisbonne entré en vigueur le 1^{er} décembre 2009².

L'objectif est d'assurer « *un niveau élevé de protection de la santé humaine dans la définition et la mise en œuvre des politiques de l'Union européenne* ».

Le traité pose le principe de compétences partagées - ou complémentaires³ - entre l'Union Européenne (UE) et les Etats membres portant, notamment, sur l'environnement, la protection des consommateurs, les enjeux communs de sécurité en matière de santé publique. Selon le principe de subsidiarité, dans les domaines qui ne relèvent pas de sa compétence exclusive, l'UE n'intervient que lorsque les objectifs de l'action envisagée ne peuvent pas être réalisés de manière suffisante par les États membres et que le niveau communautaire est susceptible de permettre une meilleure efficacité.

Ainsi, chaque pays de l'UE est libre de décider des mesures de politique de santé qui conviennent le mieux à son environnement national, sa situation sanitaire, son organisation et à ses traditions, notamment pour tout ce qui relève de l'organisation des soins et de la gestion du système de santé.

L'Union Européenne, quant à elle, ne dispose d'aucune compétence normative mais peut mener des actions d'encouragement et d'accompagnement pour appuyer, coordonner ou compléter l'action des États membres, dont la finalité est la protection et l'amélioration de la santé humaine⁴. Pour cela, l'action de l'UE consiste à favoriser la recherche, l'éducation, la surveillance et l'alerte, ainsi que la coopération entre États membres et avec les organisations internationales compétentes en matière de santé publique. Il s'agit aussi de permettre de surveiller et de préparer de façon coordonnée la réponse en cas de menace sanitaire telle une pandémie.

Le traité de Lisbonne a également donné à la Commission européenne la possibilité de prendre, avec les États membres, « *des initiatives en vue d'établir des orientations et des indicateurs, d'organiser l'échange des meilleures pratiques et de préparer les*

¹ Laude A, Mathieu B, Tabuteau D. Droit de la santé. Paris : Presses universitaires de France, 2007.

² Traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne, Troisième partie : les politiques et actions internes de l'Union - Titre XIV : Santé publique - Article 168 (ex-article 152 TCE) - version consolidée. JOUE C 115 du 9.5.2008, p. 122-124,
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2008:115:0047:0199:FR:PDF>

Ce texte, ainsi que les règlements, décisions, et directives concernant la santé sont regroupés dans : Laude A, Tabuteau D. Code européen de la santé. Paris : Editions de Santé, 2009.

³ Blumann C, Dubois L. Droit institutionnel de l'Union européenne. Paris : Lexis Nexis SA 2^{ème} éd, 2005.

⁴ Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, article 6.

éléments nécessaires à la surveillance et à l'évaluation périodiques », en informant le Parlement européen⁵.

Par dérogation aux principes de responsabilité des Etats membres, sur des sujets précis présentant des enjeux communs de sécurité, le Parlement européen et le Conseil peuvent prendre des mesures législatives⁶. C'est le cas pour les médicaments, les dispositifs médicaux, les organes et substances d'origine humaine, du sang et des dérivés du sang pour lesquels des normes élevées de qualité et de sécurité sont définies au niveau de l'UE⁷. C'est également le cas pour certains sujets de santé publique dans les domaines vétérinaire et phytosanitaire. Pour le tabac, des mesures contraignantes ont aussi été élaborées au niveau européen, en matière d'affichage et de teneur en goudrons notamment.

Sur les autres sujets, le Conseil, sur proposition de la Commission, peut adopter des recommandations.

Ainsi, l'UE, dans des domaines comme l'usage prudent des antibiotiques⁸ et la prévention des résistances bactériennes, peut promouvoir des politiques et actions de santé publique par le biais d'incitations, d'adoption de recommandation, de coordination des Etats membres pour favoriser les échanges et les évaluations (encadré 1).

Encadré 1 : Extraits de l'article 168 du Traité de l'Union Européenne applicable à la politique d'usage prudent des antibiotiques et de prévention des résistances.

1. Un niveau élevé de protection de la santé humaine est assuré dans la définition et la mise en oeuvre de toutes les politiques et actions de l'Union. L'action de l'Union, qui complète les politiques nationales, porte sur l'amélioration de la santé publique et la prévention des maladies et des affections humaines et des causes de danger pour la santé physique et mentale. Cette action comprend également la lutte contre les grands fléaux, en favorisant la recherche sur leurs causes, leur transmission et leur prévention ainsi que l'information et l'éducation en matière de santé, ainsi que la surveillance de menaces transfrontières graves sur la santé, l'alerte en cas de telles menaces et la lutte contre celles-ci [...].

2. L'Union encourage la coopération entre les États membres. [...] La Commission peut prendre, en contact étroit avec les États membres, toute initiative utile pour promouvoir cette coordination, notamment des initiatives en vue d'établir des orientations et des indicateurs, d'organiser l'échange des meilleures pratiques et de préparer les éléments nécessaires à la surveillance et à l'évaluation périodiques.

5. Le Parlement européen et le Conseil, [...], peuvent également adopter des mesures d'encouragement visant à protéger et à améliorer la santé humaine

6. Le Conseil, sur proposition de la Commission, peut également adopter des recommandations aux fins énoncées dans le présent article.

7. L'action de l'Union est menée dans le respect des responsabilités des États membres en ce qui concerne la définition de leur politique de santé, ainsi que l'organisation et la fourniture de services de santé et de soins médicaux. [...]

⁵ Morelle A., Tabuteau D. La santé publique. Paris : Presses Universitaires de France, 2010.

⁶ Mesures législatives : règlement, décision, directive.

⁷ Pour les produits d'origine humaine, ces mesures ne peuvent empêcher un État membre de maintenir ou d'établir des mesures de protection plus strictes.

⁸ Si la plupart des textes européens utilisent, dans leur version française, le terme général « antimicrobiens », les actions engagées à ce jour ont visé principalement les antibiotiques et la résistance bactérienne aux antibiotiques. Dans ce document, le terme « anti-infectieux » est utilisé à la place de « antimicrobiens » lorsqu'il est fait référence à des textes européens utilisant, dans leur version anglaise, les termes « antimicrobials » ou « antimicrobial agents ». Le mot « antibiotiques » est utilisé dans les autres cas.

L'UE s'est également engagée à prendre en compte la dimension de la santé dans toutes ses politiques : « *Dans la définition et la mise en oeuvre de ses politiques et actions, l'Union prend en compte les exigences liées à [...] un niveau élevé d'éducation, de formation et de protection de la santé humaine.* »⁹

Cette volonté est affirmée dans le livre blanc « Ensemble pour la santé: une approche stratégique pour l'UE 2008-2013 »¹⁰. Ce document souligne les interrelations entre santé et prospérité économique et cite les éléments à considérer : le vieillissement de la population, les menaces de pandémie, l'évolution du climat, et les nouvelles technologies. Quatre principes et trois objectifs sont définis pour mieux appréhender la place de la santé dans l'ensemble des politiques, aux niveaux européen et global (encadré 2). La mise en œuvre de cette stratégie devrait se traduire par une prise en compte systématique des aspects sanitaires dans la conduite des études d'impact des décisions européennes [Ståhl 2010].

Encadré 2 : Principes et objectifs de la politique européenne en matière de santé.

Le principe I est celui d'une stratégie fondée sur des valeurs partagées en matière de santé. Cela implique universalité, participation des patients, et le développement et l'utilisation d'un système d'indicateurs.

Le principe II affirme que la santé est le plus précieux des biens, justifiant ainsi la nécessité d'investir de façon importante dans la prévention, permettant aussi de réduire les coûts liés aux problèmes de santé.

Le principe III consiste à considérer la santé dans toutes les politiques (approche « HIAP » : health in all policies) pour une action communautaire plus efficace, associant l'ensemble des partenaires, et en développant notamment les études d'impact.

Le principe IV est de faire mieux entendre la voix de l'UE en matière de santé au niveau mondial, en affirmant la position de l'UE dans les organisations internationales.

Les trois objectifs stratégiques développés sont de :

- favoriser un bon état de santé dans une Europe vieillissante,
- protéger les citoyens des menaces pour la santé,
- agir en faveur de systèmes de santé dynamiques et des nouvelles technologies.

Ainsi, la santé est affichée comme une préoccupation fondamentale dans la politique européenne. Sa préservation justifie la réalisation d'investissements pour la prévention et implique l'évaluation des mesures prises. Les moyens d'action sont toutefois très différents selon le domaine considéré de la santé, selon qu'il s'agisse de sécurité sanitaire de produits de santé ou de programmes de santé publique.

⁹ Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, article 9.

¹⁰ http://europa.eu/legislation_summaries/public_health/european_health_strategy/c11579_fr.htm

Section II : La sécurité sanitaire des produits de santé, dont les antibiotiques : des exigences communes pour une libre circulation

Dans le contexte de libre circulation des produits dans l'UE, des exigences communes de sécurité ont été fixées pour les médicaments tout d'abord, dès 1965, puis pour les autres produits de santé. L'utilisation des antibiotiques repose donc sur la législation relative aux médicaments, fixant des normes de qualité, efficacité et sécurité définies et adoptées de façon harmonisée par l'ensemble des Etats membres. La directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 a institué un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain¹¹ qui regroupe, dans un document unique, l'ensemble des dispositions en vigueur en matière d'autorisation de mise sur le marché, de fabrication, d'étiquetage, de catégorisation, de distribution et de publicité des médicaments à usage humain.

Lors de la procédure d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, sur la base des critères identifiés dans la directive, les autorités compétentes sont tenues de classer le médicament comme médicament soumis ou non à prescription médicale, renouvelable ou non. La publicité auprès du public n'est pas autorisée pour les médicaments qui ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale ou ne sont pas conçus pour être utilisés sans intervention du médecin.

Les antibiotiques à visée systémique font partie des médicaments qui doivent être soumis à prescription médicale dans l'UE et auxquels s'appliquent en conséquence des restrictions en termes de promotion (voir encadré 3).

Ainsi, l'encadrement des modalités de prescription et de publicité des antibiotiques est clair et homogène au niveau européen. Ce sont les différences entre les moyens mis en œuvre par les différents Etats pour veiller au respect des exigences communautaires qui laissent subsister des variations dans l'application concrète de la législation (cf deuxième partie). Il en résulte, par exemple, de grandes variations entre pays européens quant à la possibilité d'obtention d'antibiotiques sans prescription médicale¹² [Campos 2007, Eurobaromètre 2010, Plachouras 2010].

¹¹ Source : http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/l21230_fr.htm#key

¹² Selon un sondage réalisé en Europe en 2009, la proportion de personnes ayant obtenu un antibiotique en pharmacie sans prescription médicale dans l'année précédente pouvait atteindre 6 à 7% dans plusieurs pays et même jusqu'à 16% en Roumanie [Eurobaromètre 2010].

Encadré 3 : Principales dispositions concernant les modalités de prescription, les règles de publicité et la promotion en vertu du code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et applicables aux antibiotiques¹³.

Article 71

1. Les médicaments sont soumis à prescription médicale lorsqu'ils:

- sont susceptibles de présenter un danger, directement ou indirectement, même dans des conditions normales d'emploi, s'ils sont utilisés sans surveillance médicale,
ou

- sont utilisés souvent, et dans une très large mesure, dans des conditions anormales d'emploi et que cela risque de mettre en danger directement ou indirectement la santé,

[...]

Article 88

1. Les États membres interdisent la publicité auprès du public faite à l'égard des médicaments:

a) qui ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale,

[...]

Article 93

1. Les délégués médicaux doivent être formés par la firme qui les emploie de façon adéquate et posséder des connaissances scientifiques suffisantes pour donner des renseignements précis et aussi complets que possible sur les médicaments qu'ils présentent.

[...]

Article 94

1. Dans le cadre de la promotion des médicaments auprès des personnes habilitées à les prescrire ou à les délivrer, il est interdit d'octroyer, d'offrir ou de promettre à ces personnes une prime, un avantage pécuniaire ou un avantage en nature à moins que ceux-ci ne soient de valeur négligeable et n'aient trait à l'exercice de la médecine ou de la pharmacie.

[...]

Article 96

1. Des échantillons gratuits ne peuvent être remis à titre exceptionnel qu'aux personnes habilitées à prescrire et dans les conditions suivantes:

a) le nombre d'échantillons fourni pour chaque médicament par an et par prescripteur doit être limité;

b) chaque fourniture d'échantillons doit répondre à une demande écrite, datée et signée, émanant du prescripteur;

[...]

e) chaque échantillon doit porter la mention «échantillon médical gratuit — ne peut être vendu» ou toute autre indication de signification analogue;

f) chaque échantillon doit être accompagné d'une copie du résumé des caractéristiques du produit;

Article 97

1. Les États membres veillent à ce qu'il existe des moyens adéquats et efficaces pour contrôler la publicité faite à l'égard des médicaments.

Article 99

Les États membres prennent les mesures appropriées pour assurer l'application des dispositions du présent titre et notamment déterminent les sanctions à appliquer en cas d'infraction aux dispositions adoptées en exécution du présent titre.

¹³ Directive 2001/83/CE modifiée, version consolidée au 5/10/2009 <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32001L0083:FR:NOT>

Section III : La sécurité sanitaire des personnes

A – La prévention et la surveillance des maladies transmissibles

Les microorganismes ne connaissant pas les frontières à l'heure de la libre circulation des biens et des personnes, l'Europe a fixé des règles en matière de prévention et de surveillance des maladies transmissibles dès 1999, avec l'adoption d'une décision instaurant un réseau de surveillance épidémiologique et de contrôle des maladies transmissibles¹⁴. Les objectifs principaux de l'UE étaient :

- de se doter de systèmes de surveillance appropriés et efficaces, ainsi que de mécanismes d'alerte et de réaction rapide,
- et de développer des stratégies afin de répondre aux menaces liées aux maladies transmissibles.

La détection précoce des nouvelles maladies transmissibles et/ou des épidémies et l'échange d'informations sur les risques de diffusion sont indispensables pour mettre en œuvre les actions de maîtrise qui s'imposent. Ce volet important de la sécurité sanitaire en Europe a été précisé dans la rédaction du nouveau traité de l'Union Européenne.

La décision de la Commission du 22 décembre 1999¹⁵ précisait la liste des maladies à surveiller : 39 maladies transmissibles étaient listées (maladies à prévention vaccinales, liées à l'alimentation, maladies importées graves, etc) ainsi que deux « problèmes sanitaires particuliers » : les infections nosocomiales et la résistance microbienne. D'autres maladies transmissibles ont été ajoutées, notamment des agents potentiels de bioterrorisme, la forme humaine de la grippe aviaire (la grippe figurant déjà, avec la précision de « y compris la grippe A(H1N1) » apportée en 2009), le SRAS, portant à 47 leur nombre en juillet 2009. Les Etats membres ont généralement mis en place des dispositifs de surveillance de la plupart des maladies listées, basées sur des définitions de cas harmonisées. Les concepts d'infections associées aux soins et de résistance bactérienne recouvrent un ensemble de pathologies dont les définitions précises et les modalités de surveillance sont moins univoques. Aussi, leur surveillance repose sur des réseaux volontaires dans la majorité des Etats, dans la continuité de projets de surveillance développés au niveau européen [ECDC 2009].

Basé initialement sur une coopération des autorités compétentes de chaque Etat, le réseau de surveillance européen s'appuie, depuis mai 2005, sur le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (European centre for disease prevention and control : ECDC)¹⁶.

¹⁴ Décision n°2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 septembre 1998 instaurant un réseau de surveillance épidémiologique et de contrôle des maladies transmissibles dans la Communauté. JO L 268 du 3.10.1998, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:268:0001:0006:FR:PDF>

¹⁵ Décision de la Commission (2000/96/CE) du 22 décembre 1999 concernant les maladies transmissibles que le réseau communautaire doit couvrir sur une base progressive en application de la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil, version consolidée au 30/07/2009, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000D0096:20090430:FR:PDF>

¹⁶ Site internet de l'ECDC : <http://ecdc.europa.eu/> et Règlement (CE) N° 851/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 21 avril 2004 instituant un Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:142:0001:0011:FR:PDF>

B – La sécurité des soins aux patients (« patient safety »)

La sécurité des patients est un domaine de travail important de l'UE¹⁷. Dès 2005, une conférence sur ce thème avait réuni des représentants des principaux acteurs sous présidence luxembourgeoise : professionnels de la santé, associations de patients, Commission européenne et Parlement européen, ainsi que parlementaires nationaux et représentants de l'industrie. La conférence avait conduit à la « déclaration de Luxembourg sur la sécurité du patient », présentée par le Conseil, la commission européenne et le Comité permanent des médecins européens, et recommandant aux institutions européennes, aux autorités nationales et aux professionnels de santé :

- d'étudier les quasi-incidents et les événements indésirables dans un objectif d'amélioration de la sécurité,
- d'améliorer l'information des patients
- et de conduire les actions nécessaires pour garantir la sécurité des soins¹⁸.

Dans la continuité de cette déclaration, des travaux se sont engagés et ont conduit à l'adoption, en juin 2009, de la « Recommandation 2009/C 151/01 du Conseil du 9 juin 2009 relative à la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci »¹⁹. Cette recommandation s'appuyait sur un projet ciblant les infections associées aux soins, qui avait été soumis à consultation entre 2005 et 2006. Le document final couvre le champ plus global de la sécurité des patients.

Cette recommandation invite les Etats membres à développer des politiques et des programmes nationaux de sécurité des patients, en associant les citoyens et les patients, et en développant des systèmes de signalement des événements indésirables capables de tirer des enseignements des défaillances (« *learning from reporting* »). Ces politiques supposent une formation des professionnels et le développement d'un système d'indicateurs. La promotion du partage d'expériences et la recherche sont aussi des axes de travail.

Une partie importante de la recommandation traite des infections associées aux soins en déclinant des actions inspirées de l'expérience française notamment :

- établir une stratégie de prévention et de lutte contre ces infections ainsi qu'un mécanisme intersectoriel de coordination,
- mettre en place des systèmes de surveillance active,
- améliorer l'adhésion aux mesures de prévention au moyen d'indicateurs de structure et de processus,
- favoriser l'éducation et la formation du personnel de santé, y compris les gestionnaires,
- faciliter l'accès des patients à l'information sur les risques et les mesures de prévention.

L'utilisation rationnelle des antibiotiques dans les établissements de santé fait partie des mesures de prévention.

Le Conseil de l'Europe, quant à lui, avait adopté en 2006 une recommandation sur le développement de politiques globales de sécurité des patients²⁰. Ce texte insistait sur

¹⁷ Site internet en français :

http://europa.eu/legislation_summaries/public_health/threats_to_health/sp0009_fr.htm

ou en anglais : http://ec.europa.eu/health/patient_safety/policy/index_en.htm

¹⁸ http://www.eu2005.lu/fr/actualites/documents_travail/2005/04/06Patientsafety/Declaration_final_FR_2_.pdf

¹⁹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:FR:PDF>

²⁰ Recommandation Rec(2006)7 du Comité des Ministres aux Etats membres sur la gestion de la sécurité des patients et de la prévention des événements indésirables dans les soins de santé, sur le site du Conseil de l'Europe. <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1005407&BackColorInternet=9999CC&BackColorIntranet=FFB55&BackColorLogged=FFAC75>

l'importance d'un dispositif non punitif de notification, d'analyse et d'apprentissage à partir des événements indésirables. Il soulignait l'importance de développer une culture de sécurité des soins reposant sur la formation aux risques et aux mesures de prévention, ainsi que sur l'évaluation des risques et des interventions. L'accent était mis sur la nécessité de développer des systèmes d'information, de suivre des indicateurs, de partager les expériences et les connaissances, d'impliquer les patients et les citoyens. Des indications étaient données sur les éléments à considérer pour élaborer le cadre juridique approprié à un dispositif de notification non punitif pour les professionnels de santé et préservant les droits des patients.

Les recommandations du Conseil de l'Europe, à défaut d'avoir un caractère contraignant, constituent une base consensuelle pour l'élaboration d'un cadre juridique.

Ainsi, les stratégies au niveau européen sur la sécurité sanitaire des personnes vis à vis des maladies transmissibles, et en particulier en milieu de soins, visent à ancrer, dans les politiques développées par les Etats membres et l'UE, des principes communs pour assurer la pérennité et l'adaptabilité des actions :

- connaissance et évaluation des risques, par la mise en œuvre de dispositifs de détection/repérage, d'alerte et d'analyse,
- prévention,
- formation des professionnels de santé,
- évaluation des actions et des résultats par l'utilisation d'indicateurs et leur communication,
- information et implication des patients,
- promotion de la recherche,
- coordination et échanges entre pays et entre institutions internationales.

§ II. L'usage prudent des antibiotiques

Section I : Utilisation des antibiotiques en médecine humaine : problématique et enjeux

A – Un apport thérapeutique majeur

Les premiers antibiotiques, substances naturelles, ont probablement été utilisés bien avant la découverte de leurs propriétés thérapeutiques au XX^{ème} siècle. Des tétracyclines ont été découvertes dans des momies nubiennes de plus de 1500 ans. Ces antibiotiques seraient sans doute issus de Streptomycètes contaminant la bière consommée à l'époque. Cette absorption de tétracyclines pourrait avoir joué un rôle dans l'état de santé et la longévité de cette population [Bassett 1980].

Mais l'ère moderne de l'utilisation des antibiotiques en thérapeutique humaine a commencé à partir des années 1940, après la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928 et la mise en évidence du pouvoir antibactérien *in vivo* par Florey et Chain en 1940. L'avènement des antibiotiques a constitué un formidable progrès thérapeutique. En premier lieu, leur utilisation a permis de réduire considérablement la mortalité liée aux infections bactériennes comme par exemple la tuberculose et les méningites bactériennes [Swartz 2004]. Indirectement, les antibiotiques ont aussi participé à la réduction de la morbidité et la mortalité de pathologies non infectieuses en permettant de réaliser des interventions à haut risque infectieux comme les

chimiothérapies immunosuppressives, certaines interventions chirurgicales, les transplantations d'organes, etc.

B – Des effets indésirables individuels, à court et à moyen terme

Un antibiotique, comme tout médicament, expose au risque d'interaction médicamenteuse – en réduisant ou augmentant l'effet d'autres traitements – ainsi qu'au risque d'effets indésirables. Ceux-ci dépendent de la famille chimique (pénicillines, céphalosporines, fluoroquinolones, macrolides) ou de la molécule elle-même (moxifloxacine, érythromycine, amoxicilline, vancomycine) et peuvent être ou non réversibles [Lode 2010] : insuffisance rénale, effets sur l'appareil digestif, tendinites, photosensibilisation, etc.

D'autres effets secondaires non désirés sont liés à l'activité antimicrobienne elle-même : en déséquilibrant la flore bactérienne, certaines espèces peuvent proliférer et être à l'origine d'infections secondaires [Dancer 2004].

La survenue d'infections à *Clostridium difficile* est reliée à l'utilisation de lincosamides, d'amoxicilline associée à l'acide clavulanique ou, plus récemment, aux fluoroquinolones, notamment la moxifloxacine pour la souche virulente de ribotype 027, les céphalosporines de troisième génération, l'imipénème [Baxter 2008, Haut conseil de la santé publique 2008, Owens 2008, Aldeyab 2009, Blondeau 2009].

L'action sur les flores bactériennes peut aussi favoriser les infections fongiques [Weinberger 2003].

L'impact sur les bactéries sensibles conduit à la sélection de souches résistantes voire multirésistantes qui peuvent être à l'origine d'infections plus compliquées à traiter, avec des conséquences importantes en termes de morbi-mortalité et de coût [Kollef 1999, Cosgrove 2006, Giske 2008]. En effet, les bactéries, comme tous les organismes vivants, sont capables de s'adapter à des conditions environnementales défavorables pour survivre. La résistance aux antibiotiques survient dans le cadre de modifications génétiques, résultant de mutations ou de transfert de gènes plasmidiques issus d'autres bactéries. Dès les années 1940, la résistance à la pénicilline a été décrite peu après son utilisation clinique. Sir Alexander Fleming lui-même avait, dans son discours lors de l'attribution du prix Nobel, alerté sur ce phénomène²¹. Depuis, des résistances aux nouvelles familles d'antibiotiques ont été observées (Figure 1).

Le phénomène de sélection de souches résistantes est d'autant plus préoccupant que des bactéries résistantes peuvent persister plusieurs mois, voire plusieurs années, après un traitement [Sullivan 2001, Jakobsson 2010].

²¹ "It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body." Alexander Fleming. Nobel Lecture, December 11, 1945. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf

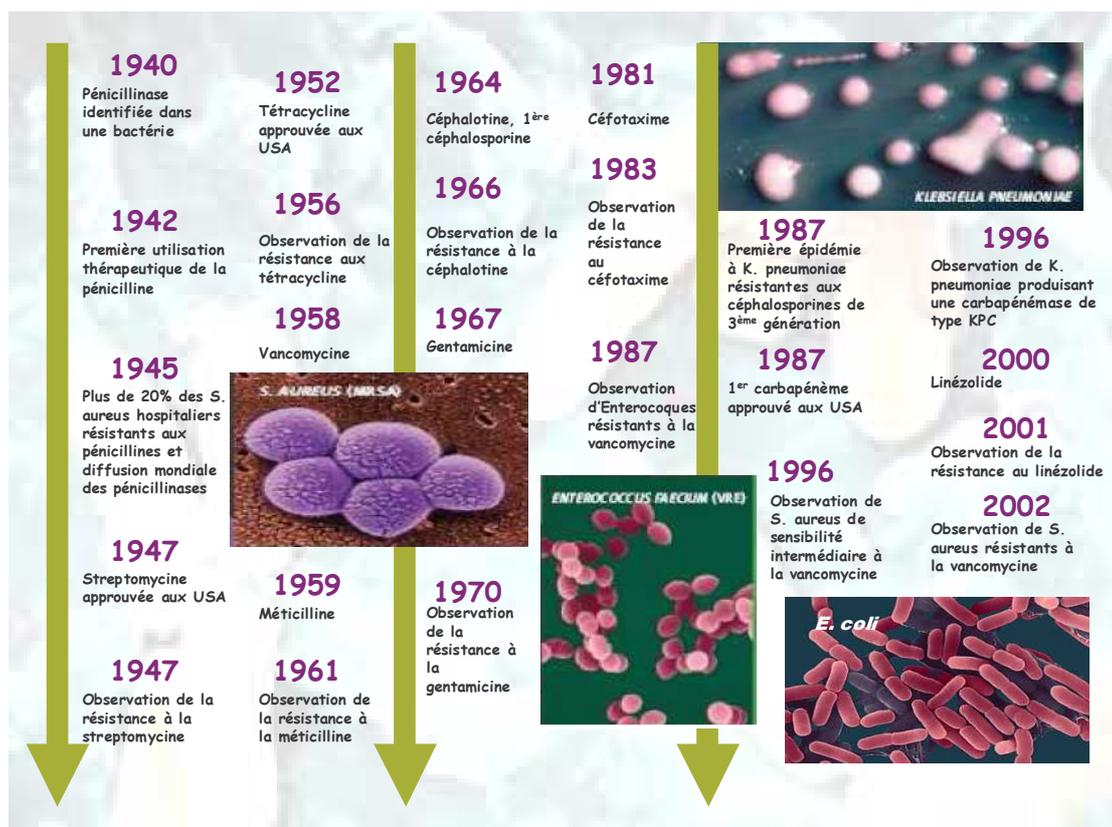


Figure 1 : Utilisation d'antibiotiques et apparition de résistances bactériennes : principaux repères chronologiques (d'après Taubes 2008)

C – La progression des résistances bactériennes aux antibiotiques : un effet indésirable à l'échelon collectif.

Outre les complications et effets indésirables individuels, l'utilisation des antibiotiques expose au risque collectif de sélection de souches bactériennes résistantes et de facilitation de leur diffusion dans la collectivité. De nombreux travaux ont eu pour objectif d'étudier et de quantifier le lien entre consommation d'antibiotiques et résistance, tant au niveau individuel que collectif. La relation est complexe, dépendant de nombreux facteurs liés à l'hôte et son environnement, au microorganisme, au médicament anti-infectieux. Les corrélations observées sont largement dépendantes du couple bactérie-antibiotique étudié, et d'un ensemble d'autres facteurs : pression de colonisation et respect des règles d'hygiène, consommation d'autres familles d'antibiotiques, influence du temps d'observation et de la répétition des mesures (méthode des séries temporelles), éléments de comparaisons (témoins non infectés ou infectés à germes sensibles)... [Monnet 2000, Bonten 2001, Harbarth 2001, Madaras-Kelly 2003, Muller 2003, Monnet 2004, Turnidge 2005, Rogues 2007b].

Globalement, au niveau d'une collectivité, une consommation élevée d'antibiotiques est associée à une plus grande fréquence de résistance bactérienne. L'augmentation de la fréquence des résistances bactériennes serait d'autant plus importante que la pression écologique exercée par les antibiotiques est grande à l'échelle d'une population donnée [Goossens 2005, Goossens 2009] (figure 2). La crainte de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques (BMR) peut induire un effet pervers en conduisant au traitement de patients porteurs, colonisés et non infectés, ce qui augmente encore la pression de sélection [Minoee 2000].

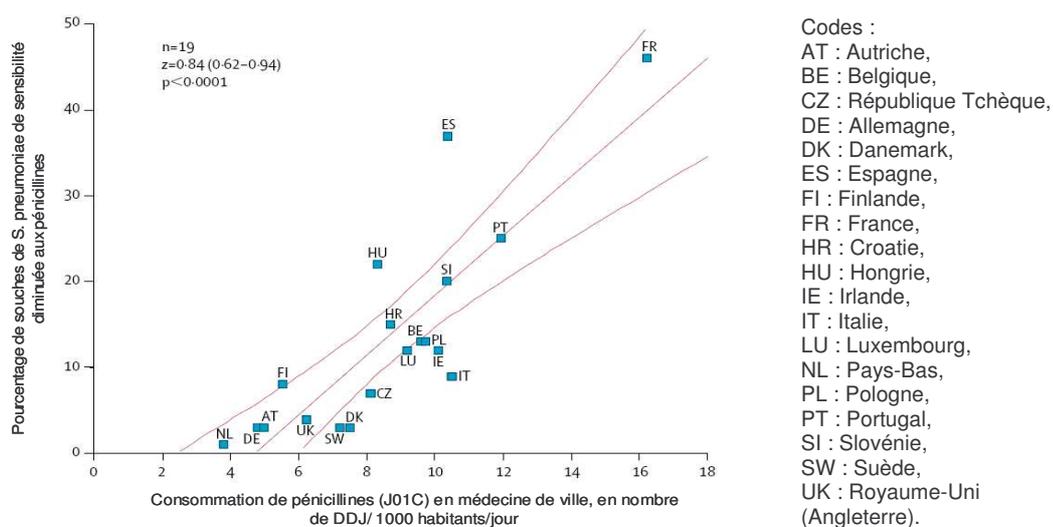


Figure 2 : Lien entre consommation de pénicilline en médecine de ville et fréquence de la résistance du pneumocoque aux pénicillines en Europe [Goossens 2005]

L'apparition de résistances oblige à recourir à des antibiotiques autres que ceux utilisés habituellement. Il s'agit généralement d'antibiotiques de spectre plus large, exposant eux aussi à l'émergence de souches résistantes [Cuzon 2010], et généralement plus coûteux. Les infections à bactéries multirésistantes sont, de plus, à l'origine d'une morbi-mortalité et d'un coût de prise en charge importants [Cosgrove 2006, Giske 2008, Roberts 2009].

Les effets indésirables collectifs sont plus complexes à prendre en compte par les médecins qui envisagent le rapport bénéfice/risque individuel pour le patient soigné. Or, au delà des risques individuels, c'est le risque collectif qui pose le problème de santé publique le plus inquiétant et qui a justifié la mobilisation internationale.

Ainsi, les conséquences pour la collectivité d'un usage excessif et/ou inapproprié des antibiotiques sont : la survenue d'effets indésirables qui auraient pu être évités, un coût injustifié [Montravers 2000], une modification de l'écologie laissant émerger des espèces bactériennes résistantes posant des difficultés thérapeutiques.

Un autre risque, peu exploré à ce jour, est le risque écologique : de nombreux antibiotiques sont éliminés sous une forme encore active, qui peut persister longtemps dans l'environnement après leur excrétion, contribuant au problème posé par le rejet de quantités importantes de substances médicamenteuses actives. Ces rejets pourraient jouer un rôle dans la résistance observée chez des bactéries isolées de l'environnement et ces bactéries résistantes pourraient contribuer à la diffusion des résistances aux antibiotiques en pathologie humaine [Segura 2009, Xi 2009, Haut Conseil de la Santé Publique 2010a, Simões 2010].

D – Impasse thérapeutique et pause des innovations

L'augmentation des résistances bactériennes apparaît de plus en plus problématique avec l'apparition de souches multirésistantes voire toto-résistantes aux antibiotiques

connus²² [Haut Conseil de la Santé Publique 2010b]. En l'absence d'innovation et de mise sur le marché de nouveaux antibiotiques, le traitement d'infections liées à de telles souches bactériennes devient un véritable défi [Nordmann 2007].

L'Europe, à travers les sociétés savantes puis les institutions, s'est mobilisée pour étudier les réponses possibles au problème de l'absence de développement de nouveaux antibiotiques [Norrby 2005, Finch 2006, EASAC 2007]. Les deux grands champs d'action sont :

- l'encouragement du développement de nouveaux antibiotiques, en agissant sur les freins (coût du développement et adaptation des exigences d'évaluation notamment),
- la préservation de l'efficacité des antibiotiques disponibles.

Sous la présidence suédoise de l'UE, un atelier rassemblant décideurs politiques et experts a été organisé en septembre 2009. Les experts réunis ont débattu sur la base d'un rapport conjoint de l'ECDC et de l'EMA, « The bacterial challenge : time to react »²³, qui dressait le bilan du fossé existant entre l'augmentation des bactéries multirésistantes et la probabilité de mise sur le marché dans un futur proche de nouveaux antibiotiques qui seraient efficaces sur ces bactéries.

Les principaux constats du rapport étaient les suivants :

- Quinze antibiotiques à visée systémique, avec un mécanisme d'action novateur ou une nouvelle cible d'action bactérienne étaient en cours de développement et pourraient apporter une réponse au problème de la résistance bactérienne. La plupart était en phase précoce de développement et visait initialement des bactéries pour lesquelles des traitements étaient déjà disponibles (voir extrait du rapport en annexe 1).
- Un manque de molécules nouvelles avec de nouveaux mécanismes d'actions ou de nouvelles cibles bactériennes : seuls deux agents potentiellement efficaces étaient ainsi en tout début de développement.

Le rapport soulignait la nécessité d'une stratégie de réponse urgente et globale au niveau européen.

Ces travaux ont conduit le 2890^{ème} conseil de l'UE (emploi, affaires sociales, santé et protection des consommateurs) à adopter, en décembre 2009 des conclusions sur les incitations innovantes pour des antibiotiques efficaces²⁴ invitant les Etats membres à :

- mettre en place une stratégie d'information et de sensibilisation du public et des professionnels de santé ;
- développer des stratégies cohérentes et intégrées à l'activité quotidienne pour réduire la résistance bactérienne ainsi que les infections associées aux soins ;
- encourager les établissements de soins à établir des structures et des programmes d'action coordonnés pour améliorer le diagnostic des infections, le bon usage des antibiotiques et la prévention des infections ;
- renforcer les incitations à la recherche et au développement de nouveaux antibiotiques en utilisant les outils juridiques adaptés.

²² En anglais, au terme « multidrug resistant » (MDR) s'est ajouté le terme « extensively drug-resistant » (XDR). Le terme « pan drug-resistant » (PDR) désigne les souches résistantes à tous les antibiotiques (souches toto-résistantes). Voir le document mis en consultation sur le site de l'ECDC en juillet 2010 : "Multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR) and pandrug-resistant (PDR) bacteria in healthcare settings. Expert proposal for a standardized international terminology"

²³ ECDC/EMA. The bacterial challenge : time to react. September 2009.

http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/antimicrobial_resistance/EMEA-576176-2009.pdf

²⁴ Council Conclusions on innovative incentives for effective antibiotics. 2980th Employment, social policy, health and consumer affairs Council meeting. Brussels, 1 December 2009.

http://www.se2009.eu/polopoly_fs/1.26034!menu/standard/file/CC%20effective%20antibiotics.pdf

En France, la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) a publié début 2010 une mise au point [Trémolières 2010] présentant des propositions concrètes de mise en œuvre des conclusions du Conseil. Ce texte soulève aussi les difficultés posées par :

- l'évaluation et le maintien sur le marché des antibiotiques anciens, dont l'utilisation redevient justifiée par leur activité sur des bactéries multirésistantes aux autres antibiotiques (par exemple, la colimycine) ;
- l'absence de lignes directrices appropriées à l'évaluation de nouveaux antibiotiques, en particulier pour leur action sur les bactéries multirésistantes ;
- la nécessaire amélioration des techniques de diagnostic pour éviter les traitements inutiles (infections virales notamment).

Les problèmes du coût du développement, de la politique de fixation des prix des médicaments et de la politique en faveur des génériques, jugée contre-productive dans le cas des antibiotiques, sont discutés par la SPILF qui propose de travailler sur un nouveau cadre juridique inspiré de celui des médicaments orphelins. La nécessité d'agir sur les conditions de recherche et développement des antibiotiques avait déjà été soulignée par les sociétés savantes, notamment en Amérique du Nord [Infectious diseases Society of America 2004, Spellberg 2008], ainsi que l'intérêt d'étudier des mécanismes innovants de lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques [Royal Society 2008].

Section II : L'impératif de rationaliser l'utilisation des antibiotiques : une prise de conscience collective

La résistance touche de plus en plus de bactéries et des mécanismes nouveaux apparaissent et s'additionnent, parfois jusqu'à la toto-résistance. En effet, les facteurs de risque d'acquisition de résistances ont augmenté, en particulier dans les lieux de soins ou de nombreux antibiotiques sont utilisés (réanimation) et du fait de la prise en charge de patients de plus en plus âgés, ayant été exposés à des traitements antérieurs.

De plus, le risque d'épidémie liée à des souches résistantes, affectant plusieurs pays, a émergé du fait de transferts de patients entre hôpitaux, entre hôpitaux et maisons de retraite, du « tourisme médical » et des déplacements des personnes. Une fois la résistance installée, il est difficile de revenir en arrière : des mois ou des années d'efforts de rationalisation des antibiotiques et de prévention de la transmission sont nécessaires [Jarlier 2010].

Les conséquences en termes de morbi-mortalité et de coûts ont été étudiées par divers auteurs [Cosgrove 2006, Giske 2008, Roberts 2009, ECDC 2009]. Pour l'UE, le rapport ECDC/EMA précité rapportait une estimation de la mortalité liée aux bactéries multirésistantes de 25 000 cas annuels ; le coût lié aux infections à bactéries multirésistantes et la perte de productivité était estimée à 1,5 milliards d'euros par an.

La solution au problème de la résistance aux antibiotiques ne reposant pas immédiatement et uniquement sur de nouvelles molécules, d'autres réponses sont à développer, visant la prévention des infections, la préservation de l'efficacité des ressources antibiotiques disponibles, et l'encouragement de la recherche. Ces mesures impliquent une approche globale, plurifactorielle, considérant l'ensemble des acteurs et des champs d'actions, tant scientifiques que socioculturels. La réponse à apporter concerne non seulement les pays les plus touchés par la résistance, mais l'ensemble des pays, nécessitant une coordination au niveau international.

A – Agir sur les déterminants de la résistance bactérienne et de l'utilisation des antibiotiques

Les facteurs influençant l'utilisation des antibiotiques ainsi que le développement et la dissémination des résistances bactériennes sont de multiples natures et interagissent de façon complexe : il s'agit de facteurs liés au patient, à sa pathologie, au traitement nécessaire mais aussi de facteurs liés aux habitudes de prescription, aux connaissances, à la perception du besoin, et de facteurs sociologiques, économiques et culturels [Harbarth 2005, Grigoryan 2006, Deschepper 2008, Grigoryan 2008, Feron 2009] (tableau 1).

Tableau 1 : Facteurs de développement et de maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques (d'après Harbarth 2005)

Domaine	Facteurs	Mesures de prévention et actions à conduire
Micro-organismes	<ul style="list-style-type: none"> • Evolution, capacité d'adaptation, virulence • Relation avec la flore commensale • Détection et identification par le laboratoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition de l'expression de gène, anticorps, médicaments agissant sur les caractéristiques de pathogénicité, ou modifiant la réponse biologique • Probiotiques • Utilisation de tests de diagnostic rapide
Patient	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologies sous-jacentes, sensibilité à l'infection • Facteurs prédisposant à l'acquisition d'une bactérie multirésistante 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccination, • Prise en charge des maladies chroniques, de l'immunodépression, état nutritionnel • Dépistage et surveillance
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Etat de santé : prévalence des infections et taux de transmission • Mode de vie : immigration, voyages, globalisation • Niveau de connaissance et d'information : demande d'antibiotiques et croyances en matière de santé 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance et détection des résistances • Information, éducation à la santé Hygiène des mains et mesures de prévention autour des malades • Campagnes d'information du public
Habitudes de prescription	<ul style="list-style-type: none"> • Diversité des médicaments disponibles et pratiques de prescription, formation, connaissances, attitudes • Organisation de la prescription à l'hôpital 	<ul style="list-style-type: none"> • Outils d'aide à la décision • Revue des prescriptions avec des pairs • Campagnes de formation • Politique de bon usage des antibiotiques à l'hôpital (formulaire, informatisation...)
Politique de santé et cadre juridique du système de santé	<ul style="list-style-type: none"> • Politique de santé : <ul style="list-style-type: none"> - accès aux soins, système de rémunération des médecins - cadre juridique de la prescription et la dispensation - évaluation des mesures • Promotion par les laboratoires pharmaceutiques • Accès aux nouveaux modes de prévention et de traitement • Echanges avec les autres pays 	<ul style="list-style-type: none"> • Stratégies de remboursement • Incitation à l'usage rationnel (incitation financière, contrôle, sanction) • Moyens pour l'application de la réglementation et son contrôle • Suivi d'indicateurs (résistance, conformité aux règles d'hygiène) • Financement de la recherche, diffusion des nouvelles technologies • Partage d'information, coordination des actions de prévention, alerte et réaction

Du fait des liens rappelés plus haut entre utilisation excessive des antibiotiques et résistances, et s'appuyant sur le constat de fréquentes utilisations inappropriées d'antibiotiques [Caminal 2005, Miliani 2009, Eurobaromètre 2010], les autorités sanitaires de nombreux pays incitent à rationaliser l'utilisation des antibiotiques, c'est-à-dire à les utiliser de manière plus efficace, conformément à leurs conditions d'efficacité, et seulement dans les cas où ils sont justifiés. La rationalisation de l'usage des antibiotiques, si elle conduit à une réduction globale de leur consommation, ne doit pas s'entendre comme une réduction systématique des durées ou posologies de traitement. Une sous-utilisation ou un sous-dosage ont aussi des effets néfastes : échec thérapeutique et émergence de résistance du fait de concentrations sub-inhibitrices au niveau du foyer infectieux. L'objectif de tout programme de rationalisation de l'usage des antibiotiques est donc d'augmenter la conformité des traitements administrés aux référentiels et d'améliorer ainsi la qualité et l'efficacité des soins [Gyssens 2001].

Globalement, les actions conduites viseront à :

- réduire le besoin réel d'antibiotiques : prévention des infections, vaccination, hygiène, prévention de la transmission croisée,
- réduire le besoin perçu,
- réduire les prescriptions inutiles,
- améliorer l'adéquation des prescriptions, en traitant tous les malades qui le nécessitent, avec un schéma posologique efficace.

Par exemple, la promotion de la vaccination a pour objectif de réduire la fréquence des infections dans la population générale. En cela, elle influence, de façon indirecte, la résistance bactérienne, en évitant le recours à des antibiotiques qui auraient été utilisés pour traiter ces infections et auraient ainsi exercé une pression de sélection. C'est le cas avec les vaccins permettant l'immunisation vis-à-vis de bactéries, comme *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, ou *Bordetella pertussis* (coqueluche), mais aussi avec certains vaccins à visée anti-virale. En effet, des surinfections bactériennes peuvent compliquer les infections virales respiratoires, les pathologies grippales en particulier, et nécessiter un traitement antibiotique approprié [SPILF 2005, Murray 2010]. De plus, des antibiotiques peuvent être prescrits par excès chez des patients grippés en l'absence de complications bactériennes, ce qui constitue un véritable mésusage [Chidiac 2006]. Ainsi, un effet collectif attendu des campagnes de vaccination est une réduction de l'usage des antibiotiques. Cette réduction de la pression de sélection exercée sur la population permet de limiter l'émergence de la résistance bactérienne.

La mise sur le marché des vaccins heptavalents contre le pneumocoque, et l'augmentation de la couverture vaccinale ont permis de réduire la fréquence des infections et donc la fréquence des souches de *S. pneumoniae* résistantes, notamment dans les pays où cette résistance était importante, comme la France [ECDC 2010b, EARSS 2009]. Il convient de rester prudent car des infections pneumococciques surviennent désormais avec des souches de pneumocoques non contenues dans les vaccins, comme la souche 19A, dont la résistance aux antibiotiques apparaît plus fréquente [Liñares 2010, Grivea 2010]. La mise sur le marché d'un vaccin conférant une immunité vis-à-vis de cette souche devrait permettre de nouveaux progrès en matière de réduction de la fréquence des souches résistantes aux antibiotiques. Toutefois, le fait que la diminution de la fréquence des souches résistantes de pneumocoques ait commencé avant l'introduction de la vaccination en France souligne l'intrication des rôles de la vaccination et de la pression de sélection antibiotique dans ce phénomène [Guillemot 2005, Cohen 2009, van Gils 2010].

Ces observations confirment la nécessité de mettre en place des approches globales pour lutter contre la résistance bactérienne et d'accompagner la promotion de la vaccination de campagnes d'actions visant à réduire l'usage injustifié d'antibiotiques.

B – Une réponse internationale à une menace mondiale

Les maladies infectieuses pouvant se propager rapidement d'un pays à l'autre et d'un continent à l'autre, des programmes efficaces et coordonnés de prévention et de maîtrise des infections sont à développer en Europe et au delà [MacPherson 2009].

Quelques exemples de la dernière décennie illustrent cette évidence. Tout d'abord, en 2003, l'épidémie de Syndromes respiratoires aigus sévères (SRAS) due à un coronavirus a diffusé rapidement au niveau mondial et, fait très marquant à l'époque, a donné lieu à de nombreuses transmissions nosocomiales, touchant de nombreux professionnels de santé. A la suite de cette épidémie, en complément des mesures engagées pour lutter contre le bioterrorisme, les plans de réponse et les règlements internationaux ont été actualisés, en prévision notamment d'une pandémie de grippe. En ce qui concerne les bactéries, deux phénomènes épidémiques ont nécessité la prise de mesures par plusieurs pays : face à l'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine, apparus d'abord aux Etats Unis, puis en France en 2005, puis face à la diffusion d'une souche de *Clostridium difficile* 027, particulièrement virulente et résistante aux fluoroquinolones, qui, après avoir touché l'Amérique du Nord, a sévi au Royaume-Uni puis en Belgique avant d'atteindre la France en 2006. Enfin, d'autres souches bactériennes multirésistantes aux antibiotiques ont largement diffusé sur tous les continents comme certaines souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes à l'imipénème [Mugnier 2010]. Plus récemment, la diffusion au Royaume-Uni d'Entérobactéries porteuses d'un nouveau mécanisme de résistance aux carbapénèmes, NDM-1 [Kumarasamy 2010], et l'identification de deux cas importés en France ont encore souligné la globalisation du problème de la résistance bactérienne.

Dans ces cas identifiés, comme dans les situations à venir, les réponses apportées reposent sur deux volets complémentaires : la prévention des infections et l'usage prudent des antibiotiques afin de prévenir la sélection des microorganismes résistants et d'assurer un traitement efficace des infections. Pour une meilleure efficacité, les actions sont à conduire de façon coordonnée en Europe et au delà, y compris dans les pays en développement.

1 – La stratégie de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Dès 1998, la résolution adoptée par l'Assemblée Mondiale de la Santé soulignait l'urgence de développer des stratégies de prévention et de maîtrise de la résistance aux anti-infectieux (résolution WHA 51.17, Fifty-first World Health Assembly, Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance). Deux ans plus tard, en mai 2001, la 54^{ème} assemblée mondiale appelait à l'élaboration d'une stratégie mondiale (résolution WHA54.14), qui a été lancée en septembre 2001. Cette stratégie mondiale pour la limitation et la surveillance de la résistance aux anti-infectieux vise à impliquer tous les pays²⁵, soulignant que le fait qu'aucun Etat, aussi efficace soit-il dans sa lutte contre les résistances sur son territoire, n'est à l'abri de l'importation d'agents pathogènes résistants par le biais des voyages ou du commerce.

²⁵ Site OMS consacré à la prévention de la résistance aux anti-infectieux (uniquement en anglais) : <http://www.who.int/drugresistance/en/>

Les recommandations formulées concernent la formation, l'information et l'appel à la responsabilité de tous les acteurs : les consommateurs, les prescripteurs et les dispensateurs, les vétérinaires, les administrateurs d'établissements hospitaliers et de laboratoires d'analyses, ainsi que les gouvernements nationaux, l'industrie pharmaceutique, les syndicats professionnels et les organismes internationaux. L'adoption de législations sur l'autorisation de mise sur le marché, sur la distribution et la vente des anti-infectieux, le développement des capacités de diagnostic, le recours à des guides de prescription, la surveillance des résistances et des consommations d'anti-infectieux sont également encouragés. Il s'agit aussi pour les pays en développement d'assurer l'accès aux soins et à des médicaments de qualité. En 2005, une nouvelle résolution de l'assemblée mondiale de la Santé (WHA58.27) appelait à intensifier encore les actions et à évaluer régulièrement l'évolution de la situation.

Cette stratégie s'intègre dans une politique globale d'usage rationnel des médicaments, ainsi que dans le programme lancé en 2004 sur la sécurité des patients (patient safety programme)²⁶. Dans le cadre de ce programme mondial, deux campagnes (« challenge » ou défi mondial) ont été conduites pour susciter des mesures dans des domaines de risque important. Un programme de promotion de l'hygiène en milieu de soins « *Clean care is safer care* » : un soin plus propre, un soin plus sûr, a été lancé par l'OMS en 2005 et un programme de sécurité en chirurgie en 2008 : « *Safe surgery saves lives* ». Le troisième défi, pour lequel des travaux ont débuté en 2008, consistait à s'attaquer à la résistance aux anti-infectieux.

2 – L'initiative de l'Union européenne : une stratégie pour coordonner les politiques nationales, favoriser la coopération internationale et soutenir la recherche

A l'issue d'un colloque organisé à Copenhague en 1999, face au constat de la nécessité d'une action à l'échelon communautaire et non seulement national, le Conseil de l'Union européenne a adopté une résolution visant à développer une stratégie et des actions communes et coordonnées pour combattre la résistance bactérienne²⁷. Ce texte s'appuyait sur un avis de 1998 du Comité économique et social sur la résistance aux antibiotiques qui avait proposé des pistes d'actions²⁸.

La résolution invitait les Etats membres à élaborer des politiques multi-sectorielles pour enrayer le développement de la résistance aux antibiotiques. Les actions à conduire concernaient notamment :

- la surveillance de la résistance et de l'utilisation des antibiotiques,
- l'application de la législation concernant le statut de médicament à prescription médicale obligatoire pour les antibiotiques,
- la promotion de la prévention des infections et du bon usage des antibiotiques,
- la formation et la sensibilisation des professionnels de santé et du grand public,
- l'encouragement de la recherche.

C'est dans la continuité de ces principes d'actions qu'a été définie la stratégie communautaire exposée dans la communication de la Commission européenne du 20

²⁶ Site internet dédié de l'OMS : <http://www.who.int/patientsafety/campaigns/fr/>

²⁷ Résolution du Conseil du 8 juin 1999 concernant la résistance aux antibiotiques «Une stratégie contre la menace microbiologique» (1999/C 195/01) JO du 13/07/1999.
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:1999:195:0001:0003:FR:PDF>

²⁸ Avis du Comité économique et social sur le thème : «La résistance aux antibiotiques: une menace pour la santé publique» (98/C 407/02). JO du 28/12/1998.
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:1998:407:0007:0017:FR:PDF>

Juin 2001²⁹. Cette stratégie s'est traduite par l'adoption de la recommandation du Conseil du 15 novembre 2001 (2002/77/CE) relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine³⁰ et par le financement de projets de recherche, en particulier pour le développement de méthodes et réseaux de surveillance [Bronzwaer 2004].

La recommandation de 2001 fixait six axes de travail : surveillance, maîtrise de la diffusion des résistances, prévention, formation des professionnels, information des professionnels et du public, recherche. En complément, les mesures de maîtrise des infections ont fait l'objet d'une réflexion qui a conduit à l'adoption en juin 2009 de la recommandation sur la sécurité des patients y compris la prévention des infections associées aux soins³¹, largement inspirée par les principes et l'organisation développés en France depuis plus de 15 ans.

La mise en œuvre de ces stratégies est encouragée lors de l'élaboration des programmes d'actions en matière de santé et des programmes de recherche et de développement technologique. De plus, la résistance aux antibiotiques fait partie des priorités de santé définies par les présidences de l'EU successives depuis 2008 (Slovénie, France, République Tchèque, Suède, Espagne (sécurité des patients), Belgique et Hongrie)³².

Ainsi, l'UE s'est dotée d'une stratégie spécifique à l'usage prudent des anti-infectieux et à la maîtrise des résistances bactériennes. Cette démarche s'appuie sur la recommandation du Conseil, sur les programmes de santé publique, sur les mesures d'alerte et de préparation de réponse face aux agents infectieux transmissibles et est coordonnée avec les mesures de renforcement de la sécurité des soins aux patients.

C – En France, une priorité de santé publique depuis le début des années 1990

L'augmentation des résistances en France est associée à un niveau très élevé de consommation des antibiotiques par rapport à d'autres pays européens [Cars 2001, Guillemot 2004, Trystram 2004, Goossens 2005, Van der Stichele 2006, ESAC 2008]. De plus, des enquêtes réalisées tant en ville [Sommet 2004] qu'à l'hôpital [David-Ouaknine 1999, Bailly 2001, Asseray 2002, Quenon 2004, Miliani 2009, Doco-Lecompte 2010], ont montré une part importante de prescriptions inappropriées sur le plan qualitatif, voire injustifiées.

Face à ce constat, les pouvoirs publics ont élaboré dès le milieu des années 1990 des programmes d'actions visant à maîtriser voire à réduire la résistance bactérienne aux antibiotiques [ANDEM 1997, InVS 1999, Ministère de la Santé 2001]. Ces programmes

²⁹ Communication de la Commission sur une stratégie communautaire de lutte contre la résistance antimicrobienne. COM/2001/0333 final Volume I.

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52001DC0333:FR:HTML>

³⁰ Recommandation du Conseil du 15 novembre 2001 (2002/77/CE) relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine. JOCE 5/02/2002.

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:034:0013:0016:FR:PDF>

³¹ Recommandation du Conseil du 9 juin 2009 relative à la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:FR:PDF>

³² Direction de la Santé suédoise (Socialstyrelsen). Antimicrobial Resistance. Inspiration and exchange of experience from EU Presidencies. Stockholm, 2010. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2010/2010-2-4>

portaient sur l'hôpital, la ville, la médecine humaine tout comme l'industrie agroalimentaire et leurs principes sont toujours d'actualité. Ils comportent, d'une part, des actions visant à réduire la dissémination des bactéries multirésistantes aux antibiotiques notamment à travers les textes concernant les infections nosocomiales et associées aux soins, et, d'autre part, des incitations à la rationalisation de l'usage des antibiotiques. La résistance bactérienne aux antibiotiques étant clairement identifiée comme posant un problème majeur de santé publique, un objectif de diminution figurait parmi les 100 objectifs de santé publique définis dans le rapport annexé à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

1 – Programmes nationaux pour la réduction des infections nosocomiales et de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Depuis plus de 15 ans, les programmes nationaux de lutte contre les infections nosocomiales et associées aux soins comportent un volet important visant à réduire la résistance bactérienne à l'hôpital, grâce à l'application de mesures d'hygiène pour la prévention de la dissémination des bactéries multirésistantes aux antibiotiques [Comité technique des infections nosocomiales (CTIN) 1999a, CTIN 1999b].

La rationalisation de l'utilisation des antibiotiques est l'autre mesure majeure contribuant à la maîtrise de la résistance bactérienne. Dès 1996, l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM, devenue en 1997 Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, puis Haute Autorité de Santé (HAS) en 2004) diffusait des recommandations pour le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Les mesures préconisées ont été reprises en 1999 dans les « 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales »³³. Les établissements de santé sont incités à surveiller les résistances bactériennes et la consommation des antibiotiques, et à confronter les évolutions de ces deux indicateurs [CTIN 1999a, HAS 2008].

Le lien entre les actions visant la prévention des infections nosocomiales, la réduction des résistances bactériennes et le bon usage des antibiotiques est toujours affirmé avec l'élaboration d'un indicateur composite de bon usage des antibiotiques, ICATB, établi à partir du bilan annuel des activités de lutte contre les infections nosocomiales des établissements de santé, et qui fait partie des indicateurs du tableau de bord de la lutte contre les infections nosocomiales.

2 – Plans pour préserver l'efficacité des antibiotiques

En novembre 2001, B. Kouchner, alors ministre de la santé, a lancé un plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. En ville, les actions menées auprès du grand public et des médecins libéraux ont eu un impact positif sur les volumes d'antibiotiques consommés [Sabuncu 2009]. Les actions ont consisté en des campagnes grand public répétées chaque année, utilisant les médias (TV, radio, presse), et visant un large public, y compris les professionnels de santé et les professionnels de la petite enfance. En parallèle, la mise à disposition de tests de diagnostic rapide de l'angine à Streptocoque a permis l'adhésion des médecins et du public aux mesures de réduction des prescriptions inutiles. Il s'agissait là d'une

³³ Dans la version remaniée et actualisée de ce document, parue en septembre 2010 [HCSP 2010c], le bon usage des antibiotiques et la surveillance de leur consommation est mentionnée dans les chapitres traitant des infections à *C. difficile* et à bactéries multirésistantes aux antibiotiques, sans faire l'objet de paragraphe ou d'annexe spécifique (du fait de l'existence, en 2010, d'un cadre juridique spécifique au bon usage des antibiotiques).

démarche nouvelle, se démarquant des actions plus administratives, de type références médicales opposables. Les médecins conseils de l'assurance maladie ont réalisé des visites des médecins libéraux, en apportant des informations sur les prescriptions individuelles dans le contexte des prescriptions régionales ou nationales.

Pour les établissements de santé, la circulaire n°272 du 2 mai 2002 a indiqué les orientations à mettre en œuvre pour un bon usage des antibiotiques, basées sur la mise en place de commissions des antibiotiques et de médecins référents en antibiothérapie, et reprenant les principes des recommandations de l'ANDEM, actualisées des conclusions d'une conférence de consensus [Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) 2002]. Une nouvelle impulsion a été donnée en 2006 avec la préparation des contrats de bon usage des médicaments qui comportaient un volet spécifique aux antibiotiques. Ce dernier déclinait un accord-cadre national prévoyant que les établissements de santé surveillent la consommation des antibiotiques selon une méthodologie standardisée, appliquent des référentiels de bonnes pratiques et mettent en place des actions de rationalisation. L'objectif était de réduire de 10% en trois ans la consommation des antibiotiques au niveau national. Pour accompagner les établissements dans cette démarche, les Centres interrégionaux de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) ont proposé des enquêtes de surveillance de l'utilisation des antibiotiques [Rogues 2004, Miliani 2008].

La France a ainsi développé une politique nationale de bon usage des antibiotiques. Un encadrement juridique a été élaboré dans une perspective de santé publique pour une part, et dans une perspective médico-économique, pour une autre part, avec des objectifs chiffrés de réduction des consommations des antibiotiques, en ville comme à l'hôpital.

Section III. Utilisation des antibiotiques en santé animale

A – Problématique de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire

Deux grands types d'utilisation des antibiotiques en santé animale sont à distinguer.

- L'administration d'antibiotiques à des animaux d'élevage non malades, en tant que facteur de croissance, a pour objectif une augmentation du rendement. Si, en Europe, cette indication a été interdite au 1^{er} janvier 2006³⁴, elle peut persister dans d'autres régions du monde.
- En médecine vétérinaire, des antibiotiques sont administrés aux animaux pour traiter des infections bactériennes ou prévenir des infections chez des animaux exposés, de la même manière que chez l'homme. Cette indication des antibiotiques concerne les animaux de compagnie ainsi que les animaux d'élevage, utilisés pour l'alimentation humaine. Pour certains animaux d'élevage comme les porcs ou les volailles, ainsi que pour les poissons et crevettes en aquaculture, le traitement individuel des animaux malades étant impossible, c'est l'ensemble de l'élevage qui est traité.³⁵

³⁴ Voir aussi le paragraphe consacré à l'autorité européenne de sécurité alimentaire (European Food safety authority, EFSA), p. 51.

³⁵ On parle d'usage à titre prophylactique, métaphylactique (traitement de l'ensemble de l'élevage comportant des animaux malades et sains) ou curatif pour les animaux d'élevage, et d'utilisation préventive et curative pour les animaux de compagnie.

Cette utilisation d'antibiotiques en santé animale conduit, comme chez l'homme, à la sélection de bactéries résistantes chez les animaux. Les antibiotiques utilisés chez l'animal appartiennent aux mêmes familles chimiques que celles utilisées chez l'homme : macrolides, tétracyclines, quinolones, bêta-lactamines, aminosides... Ainsi, les bactéries résistantes des animaux pourront être résistantes aux antibiotiques utilisés pour traiter les infections humaines. Or, ces bactéries animales peuvent être transmises à l'homme, et peuvent provoquer des infections qui seront plus difficiles à traiter, associées à une morbidité voire à une mortalité majorées [Helms 2002, Angulo 2004, Varma 2005]. La transmission de l'animal à l'homme peut se faire :

- par contact avec les animaux de compagnie ou les animaux d'élevage – c'est le cas du SARM ou des entérobactéries résistantes chez les éleveurs de porcs notamment – [Aubry-Damon 2004, Wulf 2008],
- ou par voie alimentaire, par ingestion de nourriture portant des bactéries résistantes comme les salmonelles et les campylobacter [EFSA 2008],
- ou par l'intermédiaire d'un réservoir environnemental contaminé (eaux usées).

La transmission de gènes de résistance est également possible entre bactéries, au sein de la flore commensale animale ou bien à des bactéries de l'environnement. Ce dernier phénomène, ainsi que la persistance de bactéries animales ou humaines résistantes dans l'environnement, est encore peu exploré et représente une source d'inquiétude importante [Heuer 2009, HCSP 2010a].

A noter que l'exposition à des résidus d'antibiotiques par voie alimentaire est théoriquement impossible du fait de la réglementation imposant un temps de latence entre la dernière administration d'antibiotiques et l'abattage des animaux.

B – Une volonté forte, aux niveaux national et européen, de rationaliser l'usage des antibiotiques et de surveiller les résistances et leur impact en santé humaine

Des programmes d'actions ont été lancés pour rationaliser et réduire autant que possible l'utilisation des antibiotiques en santé animale. Ainsi, l'utilisation en tant que facteur de croissance a été abandonnée à partir de la fin des années 1990 et définitivement interdite en Europe en 2006. Les actions des autorités sanitaires vétérinaires visent à promouvoir la préservation de la santé par d'autres moyens que l'administration d'antibiotiques. La réglementation sur le médicament vétérinaire est harmonisée au niveau européen et l'agence européenne du médicament joue un rôle important en matière d'autorisation et de surveillance des médicaments vétérinaires³⁶.

En France, l'agence nationale du médicament vétérinaire a mis en place, dès 1999, un suivi national des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques. Les quantités annuelles consommées sont plus importantes qu'en santé humaine. Ainsi, en 2005, 1320 tonnes d'antibiotiques avaient été vendues en santé animale et 760 tonnes pour l'usage humain. Toutefois, ramenées au poids des « consommateurs », ces quantités étaient estimées représenter 199,4 mg/kg en santé humaine et 83,6 mg/kg en santé animale [Moulin 2008]. L'interprétation des évolutions des quantités reste délicate, notamment du fait de l'expression de la mesure en tonnes, car les antibiotiques les plus récents peuvent être actifs à des doses pondérales plus faibles, et il faut tenir compte des différences de dosage selon les espèces animales.

³⁶ Voir aussi p. 50 les actions de l'agence européenne du médicament

L'évolution des résistances bactériennes est surveillée sous l'égide des laboratoires de l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Les dernières données de surveillance montraient une augmentation préoccupante des *Escherichia coli* résistants aux céphalosporines de troisième génération, majoritairement par la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE).

Dans ce contexte, un plan national pour un usage raisonné des antibiotiques en médecine vétérinaire devrait être prochainement annoncé³⁷.

Au plan européen, des systèmes de surveillance existent aussi depuis plusieurs années dans d'autres pays comme le Danemark, la Suède, l'Espagne, les Pays-Bas, la Norvège. La généralisation et l'harmonisation des dispositifs de surveillance de la résistance, en particulier pour les salmonelles et les *Campylobacter*, se sont mises en place sous l'égide de l'Union européenne à partir de 2008³⁸, avec une volonté d'analyser ces données en lien avec les données d'infections humaines liées à l'alimentation [EFSA 2008, Ammon 2010]. La surveillance des ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire est en cours de structuration sous l'égide de l'Agence européenne du médicament.

La Commission européenne a établi en 2009 un document de travail synthétisant les actions menées pour lutter contre la résistance bactérienne en médecine humaine et en santé animale. En santé animale, les actions portent sur : la surveillance de la résistance et de l'utilisation des médicaments vétérinaires antibiotiques, la conduite d'études spécifiques sur les risques pour la santé humaine de la présence de SARM chez les animaux, le soutien de la stratégie et des actions du comité des médicaments à usage vétérinaire visant l'usage rationnel des antibiotiques, notamment la limitation du recours à l'usage des quinolones et des céphalosporines de troisième génération. Rappelons que les procédures de demande d'autorisation de mise sur le marché des antibiotiques à usage vétérinaire doivent comporter des études de l'impact de leur usage sur la résistance bactérienne. Les axes de travail pour les années à venir concernent notamment l'étude de l'impact des produits biocides sur l'environnement et les relations avec la santé animale et humaine [European Commission 2009].

Enfin, la recherche, tant en Europe qu'en France, reste une priorité, notamment pour mieux comprendre les interactions entre monde animal et santé humaine, les conditions d'implantation de la flore animale chez l'homme, et le rôle de l'environnement.

Au total, si l'usage des antibiotiques est encadré dans le domaine de la santé animale, les forts enjeux économiques, les échanges mondiaux et l'existence de réglementations et de contrôles différents selon les régions du monde rendent nécessaire une très grande vigilance des autorités sanitaires nationales et européennes dans la conduite des actions de surveillance et de contrôle. Il semble également nécessaire de renforcer les collaborations entre les secteurs de la sécurité sanitaire humaine, animale et environnementale, ainsi que l'information des

³⁷ Voir le site de l'agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation : <http://www.anses.fr/PNU201.htm>

³⁸ Règlement (CE) n° 2160/2003 du Parlement européen et du Conseil du 17 novembre 2003 sur le contrôle des salmonelles et d'autres agents zoonotiques spécifiques présents dans la chaîne alimentaire et Directive 2003/99/CE sur la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:325:0001:0015:FR:PDF> et <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:325:0031:0040:FR:PDF>)

professionnels de ses secteurs et du grand public, pour favoriser la prise en compte de ces enjeux de la résistance bactérienne dans leur globalité.

Il faut garder en mémoire toutefois qu'à ce jour, la principale cause de résistance bactérienne chez l'homme reste l'utilisation des antibiotiques en santé humaine.

Chapitre II : Cadre juridique du bon usage des antibiotiques et de la lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques dans l'Union européenne

En réponse à la prise de conscience du problème du mésusage des antibiotiques et des résistances bactériennes, l'UE a également développé un cadre juridique pour mettre en œuvre sa stratégie et parvenir à maîtriser de ce danger, en agissant sur l'ensemble des facteurs qui déterminent l'utilisation des antibiotiques et le développement des résistances. Le cadre juridique s'entend ici comme l'ensemble des textes et documents qui créent de la norme pour la conduite des actions de bon usage des antibiotiques. L'action de l'UE s'inscrit dans le principe de subsidiarité développé plus haut et a bénéficié de l'impulsion donnée par les récentes présidences de l'EU qui avaient identifié la maîtrise des résistances bactériennes parmi leurs priorités de santé.

§ I. Les actions de promotion du bon usage des antibiotiques et de maîtrise de la résistance bactérienne dans l'Union européenne

Le bon usage des médicaments et la sécurité des soins, dont la prévention de la résistance bactérienne aux antibiotiques, font partie du champ de la santé publique pour lequel les Etats membres sont compétents, l'Union européenne devant jouer un rôle de promotion et de coordination. Compte tenu des enjeux liés à ce sujet, l'ensemble des outils communautaires est utilisé pour définir un cadre d'actions cohérent et évolutif afin d'apporter des réponses adaptées : adoption de recommandations, promotion des évaluations externes, de la coopération entre pays et d'échanges sur les bonnes pratiques, financement de projets de recherche.

Section I : La recommandation du Conseil du 15 novembre 2001 : un cadre pour l'utilisation prudente des agents anti-infectieux en médecine humaine

En novembre 2001, le Conseil de l'Union européenne adoptait la recommandation du 15 novembre 2001 (2002/77/CE) relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine (annexe 2). Les recommandations du Conseil n'ont pas valeur législative mais sont considérées comme des « soft law ». Elles constituent toutefois un accord dans le domaine et témoignent d'un engagement politique. L'adoption d'une recommandation permet ensuite à la Commission d'en suivre la mise en œuvre dans les Etats membres, l'évaluation étant prévue lors de l'adoption de la recommandation.

A – Une stratégie et une organisation nationales

La recommandation demande aux Etats membres de veiller à l'existence et la mise en œuvre de stratégies visant à l'utilisation prudente des anti-infectieux pour maîtriser les résistances. Ces stratégies comportent :

- la surveillance de la résistance et de l'utilisation des anti-infectieux,
- des mesures de contrôle et prévention en vue d'assurer un usage prudent des anti-infectieux, notamment par l'application de la législation sur le statut de médicament à prescription médicale obligatoire pour l'ensemble des antibiotiques à visée systémique, la définition d'orientations pour l'utilisation d'autres anti-infectieux non soumis à prescription, le contrôle des bonnes pratiques de commercialisation des anti-infectieux,
- la diffusion de bonnes pratiques de gestion des maladies transmissibles (diagnostic et bonne utilisation des anti-infectieux),
- la prévention de la transmission des infections, notamment par l'hygiène et la vaccination,
- la formation initiale et continue des professionnels de santé,
- l'information du grand public,
- la promotion de la recherche.

De plus, il était recommandé que chaque Etat membre établisse un mécanisme intersectoriel pour la mise en œuvre coordonnée des stratégies au niveau national et dans l'objectif d'assurer un partage d'informations entre les Etats et la Commission Européenne.

B – Un échange d'informations et d'expériences

La recommandation souligne l'intérêt de communiquer et d'échanger sur les expériences menées. Les Etats membres étaient ainsi incités à coopérer avec la Commission et les autres pays pour

- définir des indicateurs permettant de contrôler les pratiques de prescription,
- évaluer les indicateurs définis pour mesurer l'amélioration des pratiques et permettre un retour d'information aux prescripteurs,
- développer la surveillance,
- indiquer et communiquer les initiatives nationales dans le domaine de la recherche en mettant l'accent sur : les mécanismes d'émergence et de diffusion de la résistance chez l'homme et l'animal ; le rapport entre résistance, mécanisme de résistance, clonalité et utilisation des anti-infectieux ; les résultats des stratégies d'intervention menées dans les hôpitaux et en milieu extra-hospitalier pour le bon usage des anti-infectieux ; les outils de diagnostic ; les innovations pour la prévention et le traitement ; les alternatives aux anti-infectieux ; les nouvelles méthodes de surveillance,
- évaluer et mettre à jour les informations sur les produits commercialisés : conditions d'utilisation et développement de résistances.

Les Etats membres étaient invités à fournir, dans les deux ans, un rapport sur la mise en œuvre de la recommandation.

De son côté, la Commission se voyait confier des missions de facilitation d'échanges d'information, de rédaction de textes sur l'utilisation prudente des anti-infectieux, de promotion d'une méthodologie commune pour la surveillance de la résistance et des consommations et de coopération avec l'OMS.

Section II : Des programmes d'actions communautaires en santé publique

A partir de 2003, l'UE a adopté des programmes d'actions quinquennaux en matière de santé publique, couvrant un champ large, se substituant aux plans de santé sectoriels adoptés jusqu'alors. L'adoption de ces programmes entre dans le cadre de ses compétences en matière de santé publique : le programme est une annexe à une décision.

Le premier programme 2003-2008³⁹ avait pour objectifs généraux :

- d'améliorer l'information et les connaissances,
- de renforcer la capacité à réagir rapidement et de manière coordonnée aux menaces pour la santé,
- et de promouvoir la santé, en prenant en compte les facteurs qui la déterminent, à travers toutes les politiques et activités.

Ce premier programme identifiait la résistance aux anti-infectieux comme une menace pour la santé de la population européenne et soulignait la nécessité d'organiser la surveillance au niveau européen et d'élaborer des stratégies visant à réduire la résistance aux antibiotiques. Le budget de 312 millions d'euros attribué à ce programme a permis de co-financer 352 projets et autres actions.

Le deuxième programme d'action communautaire dans le domaine de la santé 2008-2013⁴⁰ a fixé les objectifs suivants :

- améliorer la sécurité sanitaire des citoyens,
- promouvoir la santé, y compris la réduction des inégalités,
- produire et diffuser des informations et des connaissances en matière de santé.

Ce second programme réaffirmait l'importance du problème posé par la résistance aux anti-infectieux et citait, parmi les actions visant à améliorer la sécurité sanitaire, l'amélioration de la sécurité des patients grâce à des soins de santé de qualité et sûrs, y compris en ce qui concerne la résistance aux antibiotiques et les infections nosocomiales. Le programme est doté d'une enveloppe financière de 321 500 000 euros.

Des plans de travail sont adoptés chaque année, précisant les axes de travail et projets susceptibles d'être financés dans le cadre des programmes d'action en santé. Par exemple, le plan de travail 2009⁴¹ citait les actions visant à

- favoriser l'utilisation rationnelle des antibiotiques et lutter contre la résistance aux antibiotiques et aux antiviraux en étudiant l'utilisation d'antibiotiques en traitement ambulatoire et hospitalier,
- mesurer l'impact médico-économique de la résistance et évaluer les coûts de traitement, le cas échéant, y compris à l'interface entre soins hospitaliers, soins de proximité, santé animale et alimentation,

³⁹ Décision n° 1786/2002/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 septembre 2002 adoptant un programme d'action communautaire dans le domaine de la santé publique (2003-2008) - Déclarations de la Commission. Journal officiel n°L 271 du 09/10/2002 p. 0001-0012. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:271:0001:0011:FR:PDF>

⁴⁰ Décision n° 1350/2007/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2007 établissant un deuxième programme d'action communautaire dans le domaine de la santé (2008-2013) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) Journal officiel L 301 du 20.11.2007, p. 3-13. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:301:0003:0013:FR:PDF>

⁴¹ Décision 2009/158/CE de la Commission du 23 février 2009 concernant l'adoption du plan de travail 2009 pour la mise en œuvre du deuxième programme d'action communautaire dans le domaine de la santé (2008-2013) <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32009D0158:FR:NOT>

- étudier les répercussions sur la santé et le rapport coût-bénéfice d'une réduction de l'utilisation des antibiotiques dans le traitement des maladies humaines
- améliorer la sécurité des patients en favorisant l'échange de pratiques exemplaires entre les États membres, en encourageant les recherches sur l'épidémiologie des infections associées aux soins et sur la rentabilité de leur prévention, et en promouvant l'élaboration d'outils d'évaluation et d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

Section III : Des programmes de recherche

L'UE a financé des projets de recherche répondant à des sujets prioritaires en matière de résistance aux anti-infectieux, en cohérence avec la stratégie définie depuis le début des années 2000, pour un total de 200 millions d'euros sur la décennie 2000-2010⁴². Le septième programme-cadre de recherche et de développement technologique couvre la période 2007-2013. Il résulte de nombreuses années de consultations avec la communauté scientifique et les institutions de recherche et d'élaboration des politiques. Sur un budget de 50,52 milliards d'euros sur sept ans, 6,1 milliards sont consacrés à la santé⁴³.

Les programmes de recherche ne créent pas de norme juridique en eux-mêmes, mais certains, en répondant à des axes de travail identifiés dans la recommandation, ont constitué un support pour la mise en œuvre de la recommandation : c'est le cas des réseaux de surveillance.

A – Surveillance de la consommation des antibiotiques : European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)⁴⁴

Financé par la Commission européenne, ce projet avait pour objectif de fournir des informations sur la consommation des antibiotiques, de promouvoir une méthode harmonisée de surveillance et de développer des indicateurs de bon usage. Ce réseau de surveillance, qui couvre l'ensemble des pays de l'UE et au-delà, s'est imposé depuis comme le réseau de surveillance européen de référence et sera piloté par l'ECDC à partir de 2011. Ce réseau a contribué à généraliser l'utilisation de l'unité de mesure préconisée par l'OMS : la dose définie journalière⁴⁵ rapportée à la population du pays. Outre la surveillance annuelle de consommation au niveau d'un pays, des projets complémentaires permettent la définition et la diffusion de méthodes d'enquêtes sur l'utilisation des anti-infectieux : enquêtes de prévalence dans les établissements de santé (point prevalence survey : PPS), études spécifiques pour les maisons de retraite (nursing homes), surveillance de la consommation d'antifongiques.

⁴² Chiffre cité dans le document diffusé par les Services de la Commission européenne en Novembre 2009 : Staff working paper of the services of the Commission on antimicrobial resistance, http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/salmonella/antimicrobial_resistance.pdf

⁴³ Décision 1982/2006/CE du Parlement Européen et du Conseil du 18 décembre 2006 relative au septième programme-cadre de la Communauté européenne pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration (2007-2013), <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:412:0001:01:FR:PDF>

⁴⁴ Site internet : <http://app.esac.ua.ac.be/public/>

⁴⁵ Site internet du centre collaborateur de l'OMS en charge des méthodes de statistiques sur les médicaments : <http://www.whocc.no/>

Les limites de ce réseau sont liées à la source de données utilisée qui varie d'un pays à l'autre : données de ventes déclarées par les laboratoires pharmaceutiques à une agence nationale (France), données de dispensation/ventes des pharmacies (Danemark, Suède), données de remboursement par l'assurance-maladie⁴⁶ (Autriche, Belgique), voire données d'une entreprise privée spécialisée dans l'étude des consommations de médicaments (Irlande). Pour certains pays, la différence entre quantité d'antibiotiques consommée et quantité remboursée peut être importante [Campos 2007, Gagliotti 2009]. Une quinzaine d'Etats de l'UE peuvent individualiser les données de consommations hospitalières (Bulgarie, Danemark, Finlande, France, Hongrie, Italie, Lettonie, Luxembourg, Malte, Slovaquie, Slovénie, Suède). Ces différences dans les sources de données et le champ de collecte pèsent sur la portée des comparaisons entre Etats. Par ailleurs, le Royaume-Uni et l'Allemagne n'avaient plus communiqué de données entre 2005 et 2009, ce qui a empêché les comparaisons jusqu'en 2010.

B – Surveillance de la résistance bactérienne : European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)⁴⁷

De projet de recherche visant à obtenir des informations recueillies de façon harmonisée à niveau européen, le réseau de surveillance de la résistance bactérienne EARSS est devenu le réseau de référence piloté par l'ECDC depuis 2010 sous la dénomination « European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) ». Ce réseau couvre une partie importante des laboratoires dans de nombreux pays⁴⁸, qui utilisent d'ailleurs les données collectées pour suivre l'évolution de leur situation en matière de résistance. Ce réseau a permis d'instaurer un dispositif de contrôle de qualité annuel des laboratoires et de promouvoir le travail d'harmonisation des méthodes microbiologiques visant à déterminer et caractériser la résistance aux antibiotiques, en lien avec le groupe EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, <http://www.eucast.org/>).

Depuis une dizaine d'années, le nombre de laboratoires participants s'est accru et le nombre de micro-organismes surveillés a également augmenté. Des informations sont maintenant collectées sur la résistance de sept espèces bactériennes : *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Le pourcentage de résistance au sein de l'espèce est recueilli uniquement pour les souches isolées d'infections invasives : septicémies et méningites.

Les limites des données de ce réseau, et de leur utilisation à des fins de comparaisons entre Etats, sont liées au faible nombre de laboratoires participants dans certains pays et au caractère volontaire de leur participation. De plus, la résistance des souches isolées d'infections invasives peut ne pas refléter tout à fait celles des souches en cause dans d'autres types d'infections (urinaires notamment). Enfin, malgré les efforts d'harmonisation, il peut persister des différences méthodologiques entre laboratoires, ainsi que l'illustrent les résultats du contrôle de qualité [EARSS 2008, ECDC 2009].

⁴⁶ Les produits achetés sans prescription ou les prescriptions non présentées au remboursement ne sont alors pas comptabilisés.

⁴⁷ Site internet : <http://www.rivm.nl/earss/>

⁴⁸ Selon le rapport EARSS 2008 : la couverture est considérée comme complète pour l'Estonie, la Hongrie, l'Islande, le Luxembourg, et la Slovénie ; elle est >90% pour l'Autriche, la Bulgarie, la Croatie, l'Irlande, la Lituanie et Malte (http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf).

C – Autres projets

D'autres projets financés par la Commission européenne ont eu pour objectif d'évaluer l'importance du problème de la résistance aux anti-infectieux, les caractéristiques et l'impact des campagnes de prévention, l'automédication, les déterminants de la prescription d'antibiotiques en ville, et de développer des outils pour améliorer la formation des professionnels et du publics et le bon usage des antibiotiques.

Citons par exemple les projets

- ABS-International (<http://www.abs-international.eu>) ayant conduit à la définition d'outils, de méthodes et d'indicateurs du bon usage des antibiotiques à l'hôpital ;
- BURDEN (BURDEN of Resistance and Disease in European Nations <http://www.eu-burden.info/burden/pages/home.php>) visant à produire une estimation de la fréquence des infections à bactéries multirésistantes et de leur coût dans l'UE ;
- CHAMP (Changing behaviour of health care professionals and the general public towards a more prudent use of anti-microbial agents) ayant pour objectif de construire des outils permettant de modifier les comportements des professionnels et du public vis à vis de la prescription d'antibiotiques ;
- E-BUG (<http://www.e-bug.eu/>), visant la mise au point et la diffusion d'outils destinés à l'enseignement en école primaire (hygiène des mains et transmission des maladies) ;
- GRACE (Genomics to combat resistance against antibiotics in community acquired lower respiratory tract infections in Europe- <https://www.grace-rti.org/portal/en-GB>) étudiant la génomique pour l'investigation des pneumopathies communautaires ;
- HAPPY audit (Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield And Use of anti-microbial Drugs In the Treatment of Respiratory Tract Infections <http://www.happyaudit.org/>), dont l'objectif est de réduire les prescriptions d'antibiotiques inutiles en cas d'infections respiratoires ;
- MOSAR (European network for Mastering hOSPital Antimicrobial Resistance <https://www.mosar-sic.org/mosar/en-GB/>) qui étudie les déterminants de la propagation des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé et l'impact médico-économique des stratégies de maîtrise (projet piloté par C. Brun-Buisson et D. Guillemot).

Des informations sur les projets de recherches et les appels à projets sont disponibles sur les pages internet de la Commission Européenne ainsi que sur le site de l'agence exécutive pour la santé et les consommateurs⁴⁹.

⁴⁹ Voir : portail de la recherche Cordis : http://cordis.europa.eu/home_fr.html, page sur la résistance aux anti-infectieux, en français, sur le site de la DG recherche : http://ec.europa.eu/research/health/infectious-diseases/antimicrobial-drug-resistance/index_fr.html ; site de l'agence exécutive pour la santé et les consommateurs : <http://ec.europa.eu/eahc/>

Section IV : Un domaine d'action pour les agences sanitaires européennes



A – Une priorité d'action du centre européen de prévention et contrôle des maladies (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC)

Le centre européen de prévention et contrôle des maladies (ECDC pour European Centre for Disease prevention and Control) a été établi à Stockholm en 2005 en application d'un règlement de 2004⁵⁰. Il s'agit d'une agence scientifique indépendante qui a pour mission de déceler, d'évaluer les menaces liées aux maladies transmissibles et de communiquer à leur sujet. Dans cet objectif, des réseaux de surveillance spécifiques ont été renforcés, et l'ECDC a joué un rôle essentiel pour obtenir des données épidémiologiques pertinentes et le plus fiable possible, en assurant la coordination et l'harmonisation des méthodes de surveillance au niveau européen, et en développant un système d'information commun.

L'ECDC a également une mission en matière de systèmes d'alerte précoce, de réaction et d'aide à l'élaboration des plans de préparation en cas de menaces pour la santé publique dans l'UE : par exemple, les plans d'intervention concertée en réponse aux menaces de pandémie grippale sont préparés par l'UE en s'appuyant sur l'expertise de l'ECDC.

Enfin, l'ECDC fournit des avis scientifiques, en lien avec les autres agences le cas échéant, apporte aux Etats membres une aide pour la formation, et contribue à l'évaluation des actions menées et au partage d'expériences [Monnet 2008b].

Dans le cadre de ses missions en matière de maladies transmissibles, l'ECDC a développé un programme de travail spécifique sur la résistance aux anti-infectieux et les infections associées aux soins [ECDC 2007, ECDC 2009]. Une équipe dédiée comportant des professionnels des départements scientifique, surveillance, communication et préparation et réponse aux alertes met en œuvre ce programme (voir composition et organisation en annexe 3).

Dès 2006, les actions de l'ECDC ont comporté des visites dans les pays, destinées à évaluer les actions de prévention de la résistance bactérienne et de bon usage des antibiotiques et apporter des conseils, suggestions, tant aux décideurs politiques qu'aux acteurs locaux. Depuis 2009, l'ECDC intègre les réseaux de surveillance qui avaient été financés initialement par l'UE : ESAC, EARSS et ainsi que le réseau « improving safety in Europe » (IPSE) pour les infections associées aux soins. Cette intégration des réseaux de surveillance représente une opportunité pour renforcer encore la connaissance épidémiologique au niveau européen et la standardisation des données. Cette centralisation, en faisant passer le statut des réseaux de « projet de recherche » à une surveillance à l'échelle européenne, pourra permettre une réflexion d'ensemble sur les méthodes et les champs des surveillances, leur couverture et l'utilisation des données recueillies tant au niveau national qu'au niveau européen.

Chaque année, l'ECDC publie un rapport épidémiologique. En 2008, celui-ci soulignait l'importance du problème posé par les infections associées aux soins et la résistance aux antibiotiques et pointait la nécessité d'actions pour maîtriser l'usage des

⁵⁰ Règlement (CE) N° 851/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 21 avril 2004 instituant un Centre européen de prévention et de contrôle des maladies.
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:142:0001:0011:FR:PDF>

antibiotiques face au constat des variations d'usage entre pays (la France ou la Grèce utilisant trois fois plus d'antibiotiques par habitant que d'autres pays) [ECDC, 2008].

L'ECDC ne joue pas de rôle dans la gestion pratique des phénomènes infectieux, cette compétence relevant de la Commission européenne ou des Etats. Toutefois, l'ECDC peut piloter des groupes de travail, ou y contribuer, ayant pour objet d'élaborer des documents techniques à des fins d'harmonisation des pratiques (surveillance et prévention de *C. difficile*, définitions des bactéries multirésistantes, hautement résistantes et toto-résistantes aux antibiotiques, etc.). A partir de ces avis scientifiques, des actions communautaires et/ou nationales pourront être déclinées sur une base commune.

De par ses compétences en matière de communication, l'ECDC peut jouer un rôle clé dans l'information du public. Toutefois, compte-tenu des responsabilités de chacun des Etats, l'impact et le succès des actions auprès du grand public, voire même de la majorité des professionnels de santé, restent conditionnés à l'investissement de chaque Etat pour relayer et adapter les messages diffusés. L'organisation, depuis 2008, de la journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques (European antibiotic awareness day, EAAD) en est une bonne illustration, avec un relais national variable selon les Etats et les années.

Globalement, en matière de bon usage des antibiotiques et de prévention des résistances bactériennes, la montée en charge de l'ECDC et la prise de conscience de la nécessité d'une collaboration internationale forte ont contribué à rendre plus visibles les actions conduites à l'échelle européenne, et à renforcer l'implication des Etats dans la gestion de ces problèmes.



B – Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a pour mission la promotion et la protection de la santé humaine et animale en évaluant et surveillant les médicaments à usage humain et vétérinaire. Dans ce cadre, l'EMA participe à des travaux sur le bon usage des antibiotiques et la prévention des résistances bactériennes en lien avec l'ECDC, l'EFSA et la Commission. Dans le domaine de la santé humaine, l'EMA a élaboré avec l'ECDC le rapport « The bacterial challenge : time to react » soulignant l'urgence de développer de nouveaux antibiotiques [ECDC/EMA 2009]. L'EMA mène de nombreuses actions concernant la résistance aux anti-infectieux en santé animale s'inscrivant dans la stratégie 2006-2010⁵¹ du comité pour les médicaments à usage vétérinaire de l'Agence. L'EMA a notamment la charge de développer et piloter la surveillance des ventes et de l'utilisation des anti-infectieux en santé animale : European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC)⁵².

⁵¹ L'article 57 du Règlement n 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments précise que l'Agence doit fournir un avis scientifique sur l'utilisation d'antibiotiques pour des animaux producteurs d'aliments afin de minimiser le risque de résistance bactérienne (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20090706:FR:PDF>).

Voir aussi : Committee for medicinal products for veterinary use: "Strategy on antimicrobials for 2006-2010 and status report on activities on antimicrobials", <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/swp/35329705.pdf>

⁵² Page internet de l'EMA sur les actions en matière d'utilisation des anti-infectieux à usage vétérinaire : <http://www.ema.europa.eu/htmls/vet/antimicrobial/antimicrobial.htm>

L'EMA pourrait conduire des actions complémentaires en santé humaine. Par exemple dans le cadre de sa mission de conseil sur les mesures nécessaires pour garantir une action sûre et efficace des médicaments, elle pourrait proposer des lignes directrices pour la rédaction de mentions sur le bon usage des antibiotiques à faire figurer dans le résumé des caractéristiques du produit.



C – Autorité européenne de sécurité alimentaire (European Food Safety Authority, EFSA)

L'Autorité européenne de sécurité alimentaire (EFSA) a une mission en matière de surveillance de la résistance des bactéries retrouvées dans les élevages et l'alimentation, assurée par son unité des zoonoses. Des avis et opinions peuvent être émis par des comités scientifiques tels le comité sur les additifs utilisés en alimentation animale (Panel on additives and products or substances used in animal feed, FEEDAP), et le comité des risques biologiques (Panel on Biological hazards, BIOHAZ)⁵³. En Europe, l'interdiction d'utiliser des antibiotiques comme facteur de croissance dans la nourriture des animaux est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2006⁵⁴.

Des avis et recommandations sont formulés pour les méthodes de surveillance, la conduite d'études concernant le risque lié aux souches résistantes, l'utilisation de bactéries et de produits anti-infectieux dans l'élevage, les bonnes pratiques d'hygiène dans la chaîne alimentaire. Des études et avis spécifiques publiés en 2009 ont concerné l'impact en médecine humaine de la fréquence de *S. aureus* résistant à la pénicilline dans les élevages de porc et la résistance des bactéries retrouvées dans la chaîne alimentaire. Sur ce dernier point, le problème le plus important concerne la résistance des *Salmonella et Campylobacter*, bactéries les plus fréquemment en cause dans les infections d'origine alimentaire en Europe. L'usage d'antibiotiques tels les céphalosporines et les fluoroquinolones pour le traitement d'infections animales reste un sujet préoccupant surveillé par les agences [European Commission 2009].

Outre l'utilisation d'antibiotiques, considérée comme le facteur principal du développement de la résistance aux antibiotiques, l'utilisation de biocides (y compris les désinfectants, les antiseptiques et les agents conservateurs) pourrait également jouer un rôle dans ce phénomène de résistance aux anti-infectieux. Sur tous ces sujets, l'EFSA travaille en lien avec l'EMA, l'ECDC et la Commission.



D – Agence exécutive pour la santé et les consommateurs

L'Agence exécutive pour la santé et les consommateurs⁵⁵ (anciennement «Agence exécutive pour la santé publique») a été créée le 1^{er} janvier 2005 pour assurer la mise en oeuvre du programme de santé publique de l'Union européenne. L'Agence gère plus de 200 projets dans le domaine de la santé. Depuis 2008, outre la mise en oeuvre du programme de santé, elle assure aussi celle des programmes relatifs à la politique des consommateurs et à la formation pour une alimentation plus saine.

⁵³ Pages sur la résistance aux anti-infectieux : <http://www.efsa.europa.eu/fr/biohaztopics/topic/amr.htm>

⁵⁴ Règlement (CE) n° 1831/2003 du Parlement et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux, JO L 268 du 18.10.2003, p. 29–43. Version consolidée au 7-08-2009 : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2003R1831:20090807:FR:PDF>

⁵⁵ Site internet : <http://ec.europa.eu/eahc/>

Section V : Coordination avec les autres acteurs

L'Union européenne coordonne son action avec d'autres acteurs conduisant des actions pour la maîtrise de la résistance bactérienne et la promotion du bon usage des antibiotiques. Au niveau européen, il s'agit du conseil de l'Europe et au niveau international de l'OMS, ces institutions représentant un ensemble d'Etats. En complément, une coopération spécifique est en cours de construction entre l'UE et un pays membre de l'OMS : les Etats-Unis d'Amérique.

A – Conseil de l'Europe

Le Conseil de l'Europe, créé en 1949, rassemble aujourd'hui 47 Etats européens. Il a pour objectif de promouvoir le progrès économique et social, dans le respect des droits de l'homme et des idéaux de démocratie des pays membres. Le Conseil de l'Europe n'a pas de pouvoir juridique en matière de santé publique. Au cours de la dernière décennie, les travaux dans le domaine de la santé ont porté notamment sur : les normes de qualité de produits sanguins et l'éthique du don de sang (la transfusion), la bioéthique, la recherche et la sécurité des patients, mais pas spécifiquement sur la résistance bactérienne⁵⁶. Les travaux sur la sécurité des patients sont en cohérence avec les actions de l'Union européenne sur ce sujet, notamment pour les infections associées aux soins et la prévention de la résistance bactérienne.

B – Organisation Mondiale de la Santé

Dans le cadre de ses stratégies de maîtrise de la résistance bactérienne et d'amélioration de la sécurité des patients lancé au début des années 2000 (travail en cours sur la résistance aux anti-infectieux constituant le « *third global patient safety challenge* »), l'OMS accompagne et soutient les Etats dans l'élaboration des politiques d'encadrement, la formation et l'aide à la mise en place des ressources nécessaires. En particulier, elle incite et aide les pays en développement à sécuriser l'utilisation des antibiotiques (prescription, lutte contre les contrefaçons). Les actions conduites en Europe par le bureau de l'OMS sont réalisées désormais en coordination avec la Commission européenne et l'ECDC.

C – Etats-Unis d'Amérique

A l'occasion du sommet entre les dirigeants de l'Union Européenne et des Etats-Unis d'Amérique du 3 Novembre 2009, un renforcement de la coopération dans divers domaines a été décidé. En matière de santé, il a été annoncé la création d'une « task force » transatlantique pour s'attaquer au problème urgent de la résistance aux anti-infectieux. Les axes d'actions sont le bon usage des anti-infectieux en médecine humaine et vétérinaire, la prévention des infections à microorganisme résistant en ville comme à l'hôpital, l'encouragement à la recherche sur les nouveaux médicaments anti-infectieux. La coordination est facilitée par la présence au sein de l'unité en charge de ce sujet à l'ECDC d'un expert de liaison entre les centres de contrôle et de prévention des maladies américains (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) et

⁵⁶ En 1984, le Conseil de l'Europe avait diffusé une recommandation (R(84)20) sur la prévention des infections hospitalières comportant des recommandations pour un usage prudent des antibiotiques, mais sans référence à la résistance bactérienne.

<https://wcd.coe.int/com.instranet.InstraServlet?command=com.instranet.CmdBlobGet&InstranetImage=604294&SecMode=1&DocId=684352&Usage=2>

l'ECDC. L'objectif de la task-force est d'identifier des axes de collaboration. Une proposition sera présentée au prochain sommet UE - Etats-Unis en 2011⁵⁷.

Ainsi, l'Union européenne utilise les instruments juridiques relevant de sa compétence en matière de santé publique pour inciter les Etats membres à prendre des mesures pour promouvoir le bon usage des antibiotiques et lutter contre les résistances. Elle mobilise les instances et institutions compétentes pour assurer une coordination des actions dans l'ensemble des domaines importants : surveillance, prévention et maîtrise, information, évaluation. Pour s'assurer que les ressources sont utilisées à bon escient, il est essentiel de pouvoir suivre le développement et l'impact de cette stratégie, au plan européen et au niveau de chacun des Etats membres. L'objectif est d'évaluer l'efficacité de cette stratégie et de l'adapter en tenant compte des modalités pratiques de sa mise en œuvre et des évolutions épidémiologiques et sociétales.

§ II. Intérêt de l'étude de l'impact de la norme juridique sur l'utilisation des antibiotiques

Section I : Evaluation de l'efficacité de la norme juridique : un impératif de santé publique

A – Une incitation de l'UE à développer la norme juridique

A travers ses recommandations et ses communications, l'UE incite à formaliser, à structurer des organisations et des plans d'actions, à les évaluer et à assurer une communication sur les activités et leurs résultats tant vers la Commission que vers les autres Etats membres et la population générale. Il s'agit là d'une incitation plus ou moins directe à développer un encadrement juridique à même d'assurer la pérennité du dispositif et sa coordination au niveau européen, premier pas vers une harmonisation. La recherche de cette harmonisation dans ce domaine est justifiée par le fait que l'action – ou l'absence d'action – d'un Etat pourra avoir des conséquences sur les autres [MacPherson 2009, Nordmann 2009].

De nombreux auteurs ont aussi souligné l'intérêt d'un cadre juridique pour influencer sur certains déterminants de l'utilisation des antibiotiques [Harbarth 2005, Spellberg 2008].

B – Un libre choix d'encadrement juridique, selon le principe de subsidiarité

L'encadrement juridique est un des mécanismes de régulation essentiels dans le secteur des soins de santé. En matière d'utilisation des antibiotiques par exemple, les modalités de prescription, de remboursement, les conditions d'accès aux soins et les incitations financières au bon usage ont une influence sur le nombre et la qualité des prescriptions [Sørensen 2000, Harbarth 2005]. L'UE n'ayant pas vocation à intervenir directement sur l'organisation du système de santé, la diversité des traditions et des pratiques juridiques des Etats membres va pouvoir s'exprimer pour établir une politique

⁵⁷ Transatlantic task force on antimicrobial resistance. Terms of references. Sur le site de l'ECDC : <http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/TATFAR/Pages/index.aspx>

nationale tenant compte des situations épidémiologiques⁵⁸ et des diversités socioculturelles et économiques. Quel que soit le système établi, l'objectif poursuivi reste la mise en œuvre de la recommandation 2002/77/CE.

C – Intérêt de l'évaluation et du partage d'expériences entre pays

L'évaluation des politiques de santé publique s'impose pour pouvoir les faire évoluer en cas d'échec ou d'insuffisance et les adapter aux changements épidémiologiques, démographiques, économiques ou socioculturels. Il s'agit d'identifier les actions à renforcer et les nouveaux axes de travail à explorer, et d'étudier les changements induits par le cadre juridique. Toutes les recommandations, communications, résolutions adoptées par l'Union Européenne soulignent la nécessité de dresser des bilans réguliers pour s'assurer de la mise en œuvre de la recommandation dans chaque Etat membre et de développer des dispositifs de surveillance et d'indicateurs. Par exemple, les conclusions du Conseil adoptées le 10 Juin 2008 sur la résistance aux anti-infectieux (2876^{ème} Conseil Travail, affaires sociales, santé et consommation (Employment, social policy, health and consumer affairs : ESPCO))⁵⁹ ont rappelé aux Etats membres la nécessité de s'assurer de l'application des préconisations de la recommandation 2002/77/CE. Il était également demandé à la Commission de suivre la mise en œuvre de ces mesures.

Chaque Etat pouvant développer les politiques et stratégies adaptées à sa situation, il apparaît essentiel de pouvoir favoriser les partages d'expériences, d'échanger sur le type et la nature des normes juridiques prises en appui des plans nationaux développés et de communiquer sur l'évaluation des actions conduites et les indicateurs de suivi. L'objectif est de permettre une coopération efficace et des réponses coordonnées face à un problème international face auquel les mesures prises par chaque pays peuvent avoir un impact sur un autre [Cars 2008].

Selon le contexte épidémiologique et socioculturel, les mesures à prendre, les instruments à utiliser, le résultat des actions conduites pourront différer. Par exemple, l'évaluation de l'impact de campagnes pour le bon usage des antibiotiques en France, en Belgique, en Espagne et au Royaume-Uni n'a pas conduit à des conclusions similaires dans tous les pays concernés [Huttner 2010] : la baisse des consommations d'antibiotiques observées en ville en Belgique et en France n'a pas été observée au Royaume-Uni ni en Espagne⁶⁰. L'adaptation des actions et des instruments au contexte local pour atteindre des objectifs communs est donc particulièrement importante dans ce domaine complexe de l'utilisation raisonnée des antibiotiques et de la prévention des résistances bactériennes.

Pour répondre au besoin de partage d'expérience exprimé par les correspondants nationaux en charge de ces dossiers, l'ECDC joue un rôle clé en organisant des réunions semestrielles du réseau de ces correspondants – dont certaines en présence

⁵⁸ Les données des réseaux ESAC et EARSS montrent une situation européenne très contrastée avec des pays présentant un niveau élevé de résistance chez les bactéries avec une forte consommation d'antibiotiques et d'autres, comme le Danemark ou les Pays-Bas, ayant une longue histoire d'utilisation prudente des antibiotiques et présentant une faible consommation et de faibles niveaux de résistance.

⁵⁹ http://www.consilium.europa.eu/ueDocs/cms_Data/docs/pressData/en/lsa/101035.pdf ou

<http://register.consilium.europa.eu/pdf/fr/08/st09/st09637.fr08.pdf>

⁶⁰ A noter toutefois que l'Espagne manque de recul, que la campagne n'a été conduite que deux années, et que l'interprétation des données de remboursement des antibiotiques, habituellement utilisées pour suivre l'impact de ces campagnes, ne tient pas compte des ventes sans ordonnances, qui représentent une source importante de consommation en Espagne.

des directeurs généraux de la santé afin de promouvoir la prise en compte au plus haut niveau politique – et en facilitant les échanges tout au long de l'année

Section II : Objectifs de l'étude et résultats attendus

A – Analyse comparative des actions conduites et des niveaux d'encadrement juridique dans différents pays européens

En l'absence de texte européen de portée législative imposant une harmonisation, le recensement des actions menées par les Etats membres est nécessaire pour évaluer le niveau de prise en compte de la recommandation pour un usage prudent des anti-infectieux, les modalités de sa mise en œuvre et son impact. Nous avons conduit deux études complémentaires pour rassembler ces éléments et les analyser.

Une première étude a été menée sous l'égide de la Commission européenne dans l'objectif de décrire l'organisation, les structures et les mesures en place dans les 27 Etats membres de l'UE et les trois Etats parties à l'accord sur l'espace économique européen (Islande, Lichtenstein, Norvège) pour appliquer la recommandation 2002/77/CE. Il s'agissait de dresser un état des lieux, d'évaluer les progrès réalisés depuis une première évaluation réalisée en 2003-2004 [Werner 2007], et de mesurer ceux restant à accomplir pour satisfaire aux critères de la recommandation.

Un travail complémentaire a eu pour objectifs de préciser et d'analyser l'encadrement juridique développé pour rendre opérationnelles les mesures prévues par la recommandation et d'explorer les moyens mis en place pour suivre l'application de la norme juridique. Cette étude a ciblé les Etats qui étaient membres de l'UE en 2001, au moment de l'adoption de la recommandation sur l'usage prudent des anti-infectieux. Cette étude devait s'attacher à caractériser les cadres juridiques et préciser les incitations, évaluations, contrôles ou sanctions prévus pour l'application des textes car, au-delà de l'adoption d'un cadre juridique, ce sont les conditions de son application qui jouent un rôle déterminant dans l'efficacité des mesures. Il s'agissait d'identifier des pistes d'action en matière d'évolution et de cibler, le cas échéant, les interventions efficaces, dans le contexte médical et socioculturel de chaque pays. Un objectif secondaire de notre étude était d'approcher l'impact du cadre juridique en étudiant les relations entre les éléments de l'encadrement juridique et les indicateurs épidémiologiques nationaux.

Ces travaux devaient en outre contribuer au partage d'expérience et favoriser ainsi la coordination des actions européennes, en considérant les différences d'organisation du système de santé entre les différents Etats.

B – Etude des liens entre l'application du cadre juridique et des indicateurs de l'utilisation des antibiotiques sur un échantillon d'établissements soumis à la même réglementation

En France, des textes encadrant l'utilisation des antibiotiques à l'hôpital ont été promulgués depuis une dizaine d'années, avec des objectifs principaux de santé publique et de sécurité sanitaire. En partant de l'hypothèse qu'un niveau élevé d'application du cadre juridique pour le bon usage des antibiotiques influence favorablement leur utilisation, une étude rétrospective a été conduite auprès des

établissements de santé du Sud-Ouest de la France afin d'étudier le lien entre le cadre juridique, sa mise en place effective, et son impact sur l'utilisation des antibiotiques.

Cette étude se donnait pour objectifs :

- la description des mesures de bon usage, des consommations d'antibiotiques et de leurs évolutions entre 2005 et 2009 dans des établissements de santé,
- l'analyse des relations entre les caractéristiques de l'encadrement juridique et la mise en place des mesures de bon usage ainsi qu'entre l'évolution des mesures de bon usage et la consommation des antibiotiques.

Il s'agissait de déterminer si les résultats, en termes de consommation d'antibiotiques, étaient liés au niveau d'application des textes, d'identifier les mesures pouvant apparaître les plus efficaces et, le cas échéant, de proposer sur ces bases des évolutions du cadre juridique.

DEUXIEME PARTIE

ANALYSE COMPARATIVE DE LA MISE EN ŒUVRE DE LA RECOMMANDATION POUR UN USAGE PRUDENT DES ANTIBIOTIQUES DANS DES ETATS DE L'UNION EUROPEENNE

L'évaluation de la mise en œuvre de la recommandation du Conseil pour un usage prudent des anti-infectieux présentée dans cette seconde partie a été réalisée en 2008 et 2009 par questionnaire, échanges par messagerie électronique et rencontres avec des experts nationaux impliqués dans la politique nationale de bon usage des antibiotiques et de prévention de la résistance bactérienne.

Dans un premier temps, une enquête par questionnaire a été conduite sous l'égide de la Commission Européenne auprès des 27 Etats membres de l'Union européenne et des trois Etats partie à l'accord sur l'espace économique européen afin de dresser un état des lieux et d'identifier des pistes de progrès. Nous avons participé à la finalisation du questionnaire d'enquête, réalisé l'exploitation des réponses et l'analyse des données. Ce travail a donné lieu à la rédaction d'un document détaillé (« *Commission staff working document, accompanying document to the second report from the Commission to the Council on the basis of Member States' reports on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine* ») et d'un projet de rapport court, utilisé par les services de la Commission européenne pour la rédaction du rapport définitif adopté par la Commission et diffusé le 9 avril 2010 (« *Second report from the Commission to the Council on the basis of Member States' reports on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine* » en annexe 4)⁶¹.

Dans un second temps, les supports du cadre juridique développé dans douze Etats, dont la France, ont été recueillis et analysés. Il s'agissait de compléter l'analyse précédente en détaillant les modalités d'encadrement des mesures visant la mise en œuvre de la recommandation en permettant une étude plus précise des liens entre les caractéristiques des encadrements juridiques et les indicateurs de l'utilisation des antibiotiques et de résistance bactérienne.

Chapitre I : Méthodologie de l'évaluation de la mise en œuvre de la recommandation pour un usage prudent des antibiotiques

§ I. Evaluation des stratégies et actions pour un usage prudent des antibiotiques : enquête pour la Commission européenne

Dans la continuité de la première évaluation conduite en 2003-2004 et dont le rapport avait été diffusé en 2005 (COM (2005)684 final⁶²), la Commission européenne a demandé aux Etats membres, en août 2008, un bilan des actions conduites afin de dresser un tableau, à l'échelle de l'Union européenne, de la mise en place des stratégies d'usage prudent des anti-infectieux et de maîtrise des résistances bactériennes. Cette évaluation faisait suite aux conclusions du Conseil adoptées le 10 Juin 2008 sur la résistance aux anti-infectieux⁶³ qui demandaient à la Commission de suivre la mise en œuvre des préconisations de la recommandation 2002/77/CE.

⁶¹ Ces documents sont accessibles sur le site de la Commission européenne : http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/amr_report2_en.pdf pour le rapport court et http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/cswd_technicalannex_en.pdf pour le rapport détaillé

⁶² http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/mic_res/com684_en.pdf

⁶³ 2876^{ème} Conseil Travail, affaires sociales, santé et consommation (Employment, social policy, health and consumer affairs : ESPCO), 10 Juin 2008, http://www.consilium.europa.eu/ueDocs/cms_Data/docs/pressData/en/lsa/101035.pdf

Section I : Elaboration d'un questionnaire pour l'évaluation de la mise en œuvre de la recommandation pour un usage prudent des antibiotiques

Le questionnaire proposé par la Commission européenne pour l'évaluation de la mise en œuvre de la recommandation 2002/77/CE du Conseil a été construit à partir des principaux critères de cette recommandation et était basé sur le questionnaire précédemment utilisé en 2003-2004. Il avait été modifié pour tenir compte des enseignements de la première évaluation (par exemple, en proposant davantage de questions fermées et moins de texte libre, en demandant de préciser certains éléments comme le contenu du plan d'action découlant de la stratégie nationale ou la quantité estimée d'antibiotiques vendus sans ordonnance).

Ce projet de questionnaire a été soumis aux responsables de projets de recherche européens et aux experts de l'ECDC. Au cours de cette phase de concertation, nous avons pu, au titre de l'ECDC, l'enrichir de questions portant sur l'évaluation des politiques et l'utilisation d'indicateurs. Nous nous sommes basés pour cela sur la trame d'évaluation utilisée par les experts de l'ECDC lors des visites de pays (visites ciblées sur les actions de prévention de la résistance bactérienne) et sur un questionnaire que nous avons élaboré précédemment pour recueillir des informations sur le cadre juridique des Etats en matière de bon usage des antibiotiques⁶⁴. Nous avons également complété les questions portant sur la politique de prévention des infections associées aux soins, en raison de la parution attendue d'une recommandation européenne sur ce thème. La proposition faite de recueillir les références des textes officiels et documents nationaux correspondant aux principaux domaines d'actions de la recommandation n'a pas été retenue par la Commission, à l'exception du texte de création du mécanisme intersectoriel de coordination. Le questionnaire a été envoyé, par les services de la Commission européenne, aux correspondants de la République Tchèque et de la Belgique pour avis et test en juillet 2008.

Le questionnaire final (annexe 5) comportait huit parties, reprenant les principaux axes d'actions de la recommandation : stratégie nationale et mécanisme intersectoriel de coordination, surveillance de la résistance, surveillance des prescriptions et de l'utilisation des anti-infectieux, mesures de prévention et de contrôle, formation des professionnels de santé, information du public, projets de recherche. Le huitième champ exploré par le questionnaire concernait l'utilisation d'indicateurs.

Les indicateurs ont pour fonction de mesurer, d'une manière normalisée, un phénomène ou une situation et de suivre des tendances évolutives (souvent avec l'objectif d'atteindre une cible). L'utilisation des indicateurs implique l'existence d'un système fonctionnel de collecte et d'analyse des données.

Les indicateurs de résultats en matière de prévention de la résistance bactérienne comportent, par exemple :

- les quantités d'antibiotiques consommés,
- le taux de prescriptions appropriées,
- les taux de résistance bactérienne aux antibiotiques.

Les indicateurs de processus utilisables sont, notamment :

- l'observance de bonnes pratiques comme l'hygiène des mains,
- la réalisation d'études épidémiologiques de surveillance.

⁶⁴ Questionnaire préparé entre 2007 et 2008, avant d'effectuer un stage à l'ECDC, dans l'unité des infections associées aux soins et de la résistance bactérienne.

Les indicateurs de structure couvrent :

- les ressources humaines et matérielles,
- l'existence de comités, infrastructures ou organisations formalisés ⁶⁵.

Section II : Recueil et validation des données

L'envoi des questionnaires à l'ensemble des représentants permanents des Etats de l'UE en charge de la Santé a été réalisé par messagerie électronique fin août 2008 par l'unité des menaces pour la santé (C3), au sein de la division de la santé publique et l'évaluation des risques de la Direction de la santé et protection des consommateurs de la Commission européenne (DG SANCO). Les correspondants nationaux de l'ECDC pour le sujet de la résistance aux anti-infectieux (« national focal points », NFP) ont reçu le questionnaire en copie pour information. Les services de la DG SANCO ont collecté les questionnaires complétés. A l'occasion d'une rencontre des correspondants nationaux de l'ECDC le 6 Novembre 2008 à Paris, l'intérêt de répondre à l'enquête a été rappelé et des éclairages ont été apportés sur l'interprétation des questions portant sur les indicateurs⁶⁶.

Les réponses aux questionnaires ont été saisies dans un classeur Excel dans le but de faciliter l'analyse ultérieure des données. Un fichier Excel « individuel », comportant la réponse d'un seul pays, a été adressé par messagerie électronique à chaque répondant pour validation, vérification de données incohérentes et complément éventuel des données manquantes. Les envois et relances ont été réalisés via les services de la Commission en Décembre 2008 puis par contact direct avec les correspondants nationaux en janvier 2009 (Espagne, Belgique). Les données validées et complétées ont été utilisées. En l'absence de retour ou de correction au 31 décembre 2008, les données étaient considérées comme validées, les non-réponses comme des données manquantes.

Il s'agissait donc d'une auto-déclaration, sans intervention de la part de la Commission pour vérifier certaines données au-delà de la demande de vérification faite via l'envoi du classeur Excel.

Section III : Analyse des données et diffusion des résultats

L'étude de la mise en œuvre de la recommandation européenne a consisté en

- une analyse descriptive des données adressées par les Etats,
- la description des écarts par rapport à la recommandation et l'évolution, par rapport au premier rapport,
- l'identification des pistes de progrès.

A partir des constats effectués, des perspectives d'actions ont été proposées.

Un document technique détaillé (« *staff working document* ») a été rédigé, sur la base duquel ont été formulées des propositions pour la rédaction du rapport court de la

⁶⁵ Se référer aussi aux définitions figurant en introduction de la Recommandation du Conseil du 9 juin 2009 relative à la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:FR:PDF>

⁶⁶ En particulier, dans le tableau destiné à recueillir la valeur des indicateurs, certains répondants avaient compris la question comme étant destinée à savoir si l'indicateur était utilisé dans le pays et avaient inscrit une réponse sous forme de oui/non ou de % de structures utilisant l'indicateur sous la forme spécifiée.

Commission européenne au Conseil. Ces documents ont été discutés et finalisés fin Janvier 2009 avec les services de la Commission européenne. Du fait de reports successifs dans la procédure d'adoption, initialement prévue en avril 2009 sous présidence tchèque, les réponses de la Pologne et de l'Espagne ont été incluses en avril 2009 et en octobre 2009 conduisant à la modification du document détaillé et du rapport de synthèse à deux reprises. Les retards dans la procédure d'adoption du rapport ont été liés au changement d'équipe dans l'unité C3 de la DG SANCO puis à la survenue de l'épidémie de grippe A(H1N1), et enfin à la prise de fonction de la nouvelle équipe de Commissaires européens début 2010. Les résultats de l'enquête ont été présentés lors d'une réunion des correspondants nationaux à Londres le 19 octobre 2009. Le rapport court a été reformulé par l'équipe de la DG SANCO et complété avec des références aux actions conduites par la Commission. La procédure de validation et d'adoption du rapport par la Commission s'est déroulée entre novembre 2009 et mars 2010 et les documents définitifs ont été diffusés le 9 Avril 2010.

§ II. Etude du cadre juridique pour le bon usage des antibiotiques dans des Etats de l'Union européenne

Section I :Elaboration d'une grille de recueil spécifique pour le cadre juridique

Afin de compléter l'évaluation par auto-questionnaire et analyser les moyens juridiques utilisés pour promouvoir la mise en place de la recommandation 2002/77/CE, une grille de recueil des textes officiels relatifs aux principaux volets traités dans la recommandation a été élaborée en anglais (annexe 6).

Le cadre juridique visé recouvrait les textes législatifs et réglementaires, les circulaires ainsi que les autres textes contribuant à l'élaboration de la norme juridique⁶⁷ et issus du Ministère de la Santé, des agences ou instituts de santé publique, des organismes d'assurance maladie (décisions, recommandations).

Les textes à recueillir portaient sur l'organisation nationale pour la promotion du bon usage des antibiotiques, les actions en matière de surveillance, de prévention, de formation, d'évaluation, ainsi que les dispositifs de contrôle. Les documents de type rapport ou bilan officiel, permettant d'évaluer la mise en place de la stratégie nationale ainsi que les résultats de cette stratégie, faisaient aussi l'objet du recueil. Enfin, des informations sur les campagnes d'information grand public et sur les budgets étaient collectées.

L'analyse n'a pas concerné le cadre juridique général du médicament. En effet, les antibiotiques sont des médicaments soumis à prescription médicale dans tous les États de l'UE en application de la législation pharmaceutique de l'Union européenne relative aux médicaments à usage humain (Code communautaire relatif au médicament à usage humain, cf première partie). Tous les États ont donc transposé ces règles en droit interne, les moyens mis en place pour les faire respecter étant d'efficacité variable [Campos 2007, Monnet 2008a, Plachouras 2010]. Seul le Royaume-Uni a introduit une exception à cette législation pour le traitement unidose à l'azithromycine des infections à Chlamydia (voir *infra*).

⁶⁷ Ces textes contribuant à construire la norme juridique peuvent être assimilés à des « soft law » [Laude 2009].

Section II : Recueil et validation des données

A – Sélection des Etats étudiés

Pour caractériser les cadres juridiques dans des Etats ayant un recul comparable, les Etats Membres de l'UE en 2001, c'est à dire lors de l'adoption de la recommandation, ont été sélectionnés.

Pour conduire à bien l'enquête, l'identification d'une personne ressource était nécessaire. Le réseau des correspondants nationaux de l'ECDC a été sollicité, par téléphone puis courrier électronique. Pour limiter la charge de travail des correspondants, il n'était pas demandé une traduction ou le détail du contenu du texte mais une copie ou un lien vers le site internet les hébergeant. Il était donc nécessaire que les textes puissent être accessibles et compris ou traduits. Les Etats ont alors été sélectionnés sur ces critères : Belgique, Luxembourg, Espagne, Royaume-Uni, République d'Irlande, Italie, Portugal, Autriche, Allemagne, ainsi que les pays d'Europe du Nord qui fournissent de nombreux documents en langue anglaise : les Pays-Bas, le Danemark, la Suède et la Finlande. Parmi les 15 pays de l'UE en 2001, seule la Grèce n'était pas visée pas l'enquête.

Par ailleurs, afin de pouvoir analyser le cadre juridique à la lumière de la situation épidémiologique en matière d'usage des antibiotiques et des résistances bactériennes, l'existence d'un recueil systématique d'information sur ces sujets apparaissait important. Tous les Etats de l'UE participant aux réseaux de surveillance européens de la consommation des antimicrobiens (European surveillance of antimicrobial consumption, ESAC) et de la résistance bactérienne (European antimicrobial resistance surveillance system, EARSS), ce critère n'a pas conduit à éliminer de pays parmi les 14 sélectionnés.

B – Identification des sources complémentaires d'information

Pour chaque pays, des sources complémentaires d'information ont été recherchées sur les sites internet des institutions européennes, nationales et à partir de la littérature.

Les sites des ministères, des instituts de santé publique et, dans certains pays, des sociétés savantes, ont été consultés à la recherche de références juridiques, de données épidémiologiques, de rapports d'évaluation (la liste des sites consultés est donnée en référence). Sur ces sites internet, les rubriques « antibiotiques », « résistance aux antibiotiques », « infections nosocomiales » et « infections associées aux soins » ont été recherchées et explorées. Les rubriques traitant de qualité des soins en établissement de santé et de sécurité des soins ou des patients (« patient safety ») ont également été examinées.

Une recherche bibliographique a permis de recueillir les publications décrivant le cadre juridique (recherche sur Pubmed, avec les mots-clé suivants : « legal framework », « antimicrobial resistance », « antibiotic stewardship », « antibiotic consumption », limitée aux publications portant sur les Etats de l'Union européenne). Des publications complémentaires ont été identifiées à partir des références citées dans les publications déjà recueillies sur l'épidémiologie des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes.

C – Validation des informations recueillies

La grille complétée avec les informations recueillies sur les sites internet et à travers les publications a été adressée au correspondant national, après contact téléphonique expliquant le contexte de l'étude. Les « non-répondants » ont été relancés par courrier électronique. Les informations recueillies ont été complétées et précisées lors d'échanges par téléphone, messagerie électronique ou rencontre. Les données de 11 pays autres que la France ont ainsi pu être confirmées. Aucune réponse n'a été obtenue du Portugal et de la Finlande malgré des relances par messagerie électronique et lors de rencontres des experts nationaux.

Section III : Méthode d'analyse du cadre juridique

Pour chaque domaine faisant l'objet du recueil, les textes et références juridiques fournis ont été analysés.

Pour la stratégie nationale et l'organisation existante (mécanisme intersectoriel et rôle des institutions), ont été déterminés :

- la nature du texte supportant la stratégie, l'auteur, la date, le champ d'application et les principales mesures,
- la nature du texte instituant le mécanisme intersectoriel, l'auteur, la date, la composition, les missions.

Pour le cadre juridique soutenant la conduite d'actions pour le bon usage des antibiotiques et la maîtrise des résistances bactériennes, ont été explorés :

- la nature du texte et l'autorité ayant émis le texte,
- la date de publication, notamment par rapport à la recommandation européenne,
- le champ d'application,
- la liste des principales mesures/normes édictées,
- les incitations, évaluations, contrôles ou sanctions prévus.

Ces derniers points nous ont paru intéressants à préciser car, au delà de l'élaboration et de l'adoption d'un cadre juridique, les conditions de son application et de son évaluation jouent un rôle déterminant dans l'efficacité de la stratégie.

Pour chaque pays, le cadre juridique est présenté avec le contexte national en termes

- de situation épidémiologique au début des années 2000 en matière de résistance bactérienne et d'utilisation des antibiotiques,
- d'organisation et rôle des institutions de santé dans le domaine de la prévention des résistances bactériennes.

Pour faciliter la représentation des cadres juridiques adoptés, et explorer les relations avec les caractéristiques nationales en termes socioculturels et épidémiologiques, un score a été attribué à chacun des Etats en fonction de la nature des textes et selon leur domaine d'application. En l'absence de méthode de référence, les modalités de cotation définies ont consisté à attribuer un nombre de points croissant en fonction du caractère contraignant du texte, pour chacun des domaines d'encadrement : organisation nationale, surveillance, bon usage et hôpital, et évaluation. La méthode de calcul du score est présentée dans l'encadré 4, chapitre III.

Les corrélations entre ces scores d'encadrement juridique et les indicateurs socioculturels et épidémiologiques ont alors été recherchées pour les 12 Etats (test des rangs de Spearman).

En complément, une analyse exploratoire (analyse des correspondances multiples, ACM) a été réalisée afin d'illustrer les relations entre les principales caractéristiques des cadres juridiques et les indicateurs d'utilisation des antibiotiques et de résistance bactérienne⁶⁸. Cette analyse avait pour objectifs

- d'identifier des regroupements entre variables,
- de visualiser les relations entre éléments du cadre juridique et indicateurs de résistance et de consommation,
- de situer les pays par rapport à ces éléments du cadre juridique et indicateurs pour détecter des éventuels groupes de pays.

Les éléments du cadre juridique ont été utilisés pour définir des variables qualitatives binaires, selon la présence ou non d'un élément, et des variables qualitatives à trois classes lorsque des niveaux différents pouvaient être distingués dans l'encadrement. Par exemple, pour le cadre juridique d'un usage prudent des antibiotiques, les trois modalités définies correspondaient à : l'absence de cadre, l'existence de recommandations, l'existence d'un cadre réglementaire ou législatif. Des variables qualitatives binaires ont été utilisées pour caractériser la situation épidémiologique des Etats par rapport à la médiane de l'ensemble : niveau haut ou bas.

Les pays constituaient des variables illustratives : ils n'ont pas été pris en compte dans les calculs de l'ACM et sont représentés graphiquement sur les différents axes issus de l'analyse pour les situer par rapport aux variables actives définissant les axes.

L'ensemble des variables utilisées et les résultats complets de l'analyse sont présentés en annexe 7. Ces analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, USA).

⁶⁸ Falissard B. Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie. Paris : Masson 3ème éd. 2005.

Chapitre II : Stratégies et cadres juridiques pour un usage prudent des antibiotiques

§ I. Les politiques dans les Etats de l'Union européenne : évaluation sous l'égide de la Commission européenne

Vingt-huit réponses sont parvenues à la Commission : les 27 Etats membres et la Norvège. Le Royaume-Uni a indiqué des variations régionales dans la mise en œuvre de la recommandation et a renvoyé quatre questionnaires : Angleterre, Ecosse, Irlande du Nord, Pays de Galles.

La plupart des Etats avaient mis en œuvre un ensemble de mesures concourant au bon usage des antibiotiques et à la maîtrise des résistances bactériennes, en conformité avec la recommandation européenne (figure 3).

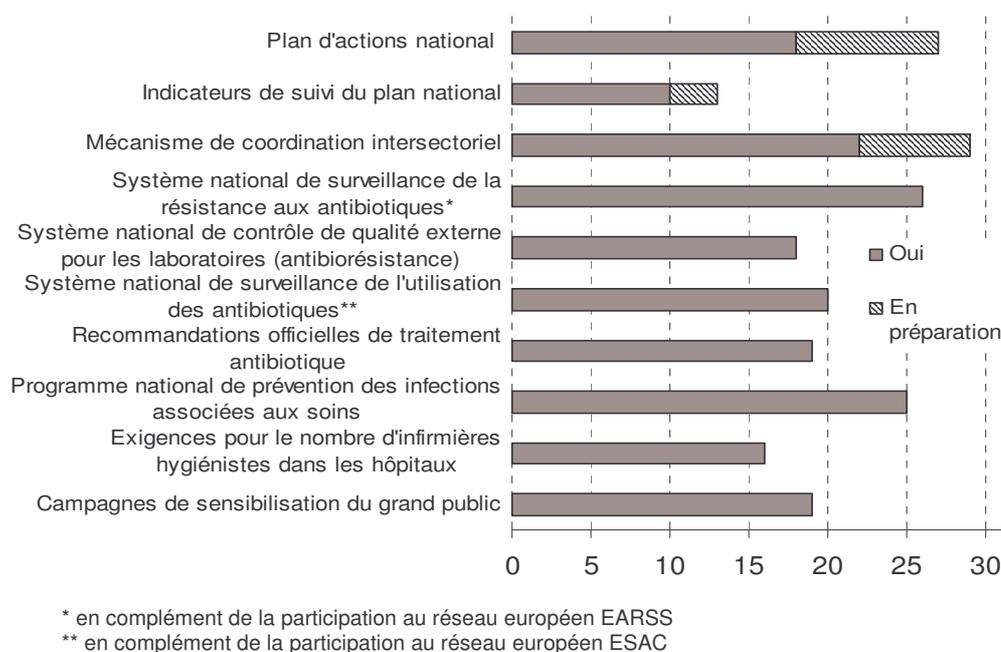


Figure 3 : Mise en œuvre des mesures de bon usage des antibiotiques et de maîtrise des résistances bactériennes en 2008 dans les pays européens (N=31, avec quatre réponses pour le Royaume-Uni), Enquête de la Commission européenne, 2008.

Section I : Organisation nationale : stratégies, plan d'actions et mécanisme intersectoriel de coordination

La plupart des Etats (15 Etats, l'Angleterre, l'Ecosse et l'Irlande du Nord) avaient adopté, ou étaient sur le point de le faire (huit Etats et le Pays de Galles), une stratégie de maîtrise de la résistance bactérienne, avec un plan d'actions. Toutefois, quatre Etats membres précisait ne pas avoir de stratégie, en place ou en projet, dans ce domaine.

Le plan d'action couvrait tous les champs listés dans le questionnaire dans huit pays, l'Angleterre et l'Irlande du Nord : surveillance de la résistance, de l'utilisation des anti-infectieux, mesures pour le bon usage, alerte et maîtrise des épidémies, formation initiale et continue des professionnels de santé, information du public et recherche. Les domaines les moins souvent traités étaient : la recherche, la gestion des épidémies, la politique de prévention. Toutefois, certains de ces champs pouvaient être abordés dans d'autres plans d'action. Par exemple, l'alerte et la maîtrise des épidémies étaient incluses dans un autre plan de santé publique en Suède.

Un mécanisme intersectoriel de coordination (dénommé ci-après commission nationale) était en place dans 19 pays sur les 28. L'année médiane de création était 2005 (figure 4). En outre, sept pays avaient prévu de créer une commission nationale entre la fin de 2008 et 2010. Seuls deux pays baltes avaient indiqué n'avoir aucun projet de commission nationale (Estonie et Lettonie).

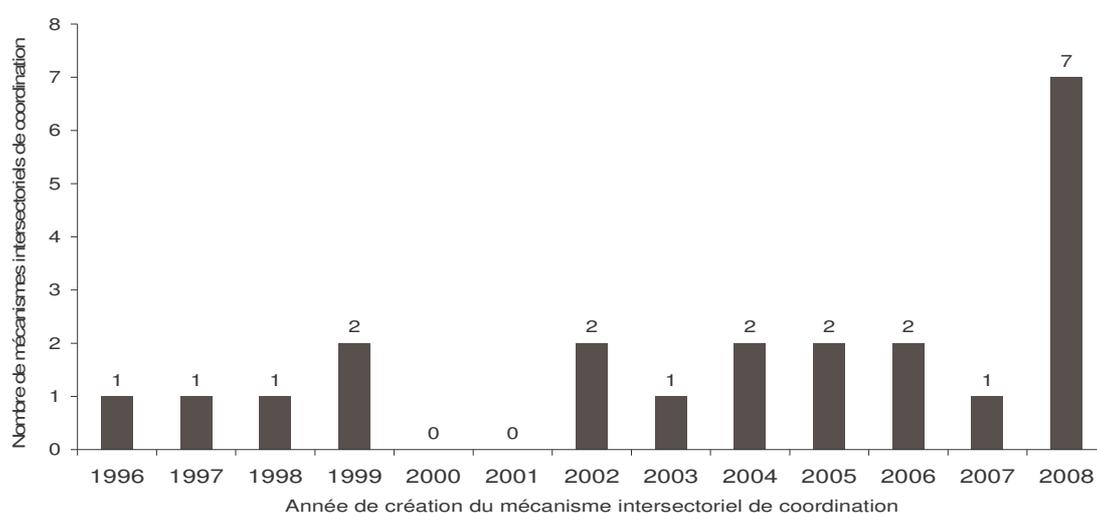


Figure 4 : Année de création du mécanisme intersectoriel de coordination (N=22, en considérant les 4 réponses pour le Royaume-Uni).

Le statut de la commission nationale était clairement défini dans 14 pays sur 19 par une décision gouvernementale dans huit et par réglementation dans six. Huit pays et l'Angleterre ont fourni une copie du texte définissant le statut juridique. En outre, la commission nationale est créée par une décision du directeur général de la santé (*Chief medical officer*) ou est considérée comme un groupe de travail officiel dans trois pays (Autriche, Hongrie, Irlande).

Des groupes de travail étaient issus de cette commission nationale dans 12 pays, d'autant plus souvent que la commission nationale était ancienne (année médiane de création 2002 dans les pays avec groupe de travail contre 2005 dans les autres).

La composition de la commission nationale était véritablement intersectorielle dans la plupart des pays (figure 5). Le nombre médian de membres de la commission plénière était de 17, allant de six en Grèce à 41 en France. Dans tous les pays, sauf le Luxembourg, un représentant du secteur vétérinaire participait à la commission nationale. Certaines institutions ou organisations étaient moins souvent représentées :

- des représentants du corps infirmier étaient présents dans neuf Etats ;

- les maisons de retraite et structures de soins de longue durée étaient impliqués dans six Etats et au Pays de Galles ;
- des associations de patients participaient aux travaux de la Commission nationale dans quatre Etats, en Angleterre et en Irlande du Nord ;
- l'industrie pharmaceutique était représentée dans deux Etats dans la commission plénière et dans deux autres Etats dans des groupes de travail ;
- les Ministères de l'éducation, de l'environnement et celui de la recherche étaient rarement impliqués, le Ministère du travail n'était jamais représenté (mais ce ministère n'est pas responsable de la formation continue dans tous les Etats) ;
- la participation de l'assurance-maladie dans la commission nationale variait selon les Etats, en lien sans doute avec son rôle dans les actions de prévention et de collecte des données de surveillance.

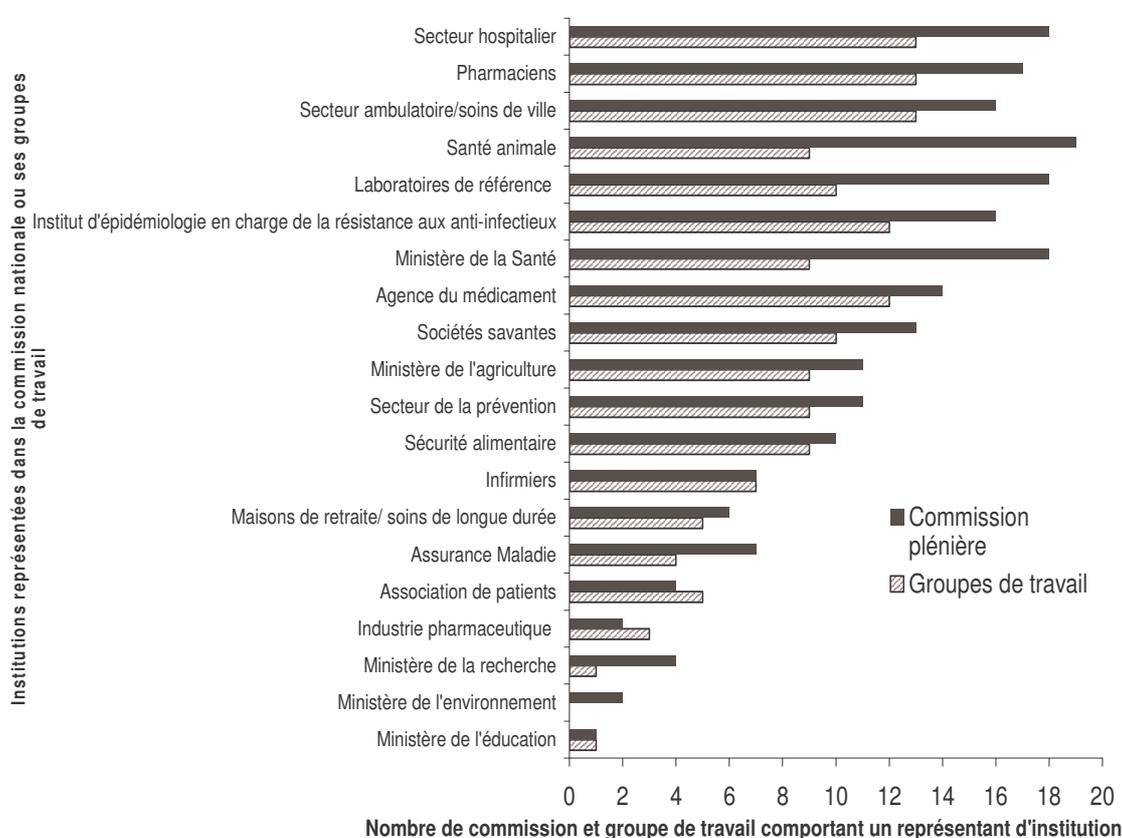


Figure 5 : Composition de la commission plénière (N=22 répondants) et des groupes de travail (N= 15 répondants)

Le nombre médian de réunions annuelles était de trois dans 16 Etats (de 1 à 24). Dans les pays où la commission plénière se réunissait une seule fois par an, des groupes de travail étaient en place. Le compte-rendu des réunions de la commission nationale était disponible dans 18 Etats sur 19, soit 21/22 ICM. La moitié des commissions (11/22) publiait un rapport annuel.

Un mandat écrit existait pour 14 / 22 commissions nationales. Ce mandat couvrait tous les champs d'action listés dans deux Etats. Les champs les moins souvent couverts étaient : l'alerte et le contrôle des épidémies (8 /14), la politique de prévention (6/14), l'élaboration de recommandations de prescription (4/14) et la recherche (7/14). Il est à

noter toutefois que ces activités pouvaient être dans les attributions d'autres institutions, par exemple un groupe en charge des infections associées aux soins ou l'agence des médicaments et produits de santé.

La coopération avec les Etats membres et la Commission Européenne était dans les attributions de la commission nationale dans 11 Etats, l'Écosse et le Pays de Galles.

Dans neuf Etats et en Écosse, la commission nationale gérait un budget pour ses activités. Celui-ci provenait de l'assurance-maladie en Belgique, et du gouvernement dans tous les autres Etats. Dans deux Etats, l'attribution d'un budget était occasionnelle. La Pologne précisait la possibilité de financements par l'industrie pharmaceutique. La France et l'Irlande ont indiqué que le ministère attribuait le budget directement aux travaux ou institutions mettant en œuvre les actions.

Section II : Surveillance de la résistance aux anti-infectieux et de l'utilisation des antibiotiques

A – Développement de la surveillance de la résistance aux anti-infectieux

Tous les Etats avaient mis en œuvre un système de surveillance des résistances aux anti-infectieux. Tous sauf un participaient au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne (EARSS). En complément, tous sauf trois avaient un système national de surveillance de la résistance dans la communauté (soins de ville) et/ou à l'hôpital. Le taux de couverture de cette surveillance était estimé à au moins 80 % des laboratoires hospitaliers dans 11 Etats et en Écosse et au pays de Galles. Cette couverture de 80% se retrouvait pour les laboratoires de ville dans six Etats et en Écosse, au Pays de Galles et en Irlande du Nord.

La plupart des systèmes nationaux de surveillance ciblaient *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), *Entérobacteriaceae* produisant des bêtalactamases à spectre étendu (BLSE), et les Entérocoques résistant à la vancomycine (ERV) (figure 6). *Acinetobacter baumannii* faisait l'objet d'une surveillance dans 9 / 22 Etats et *Clostridium difficile* dans 12 Etats (dont huit avaient connu des épidémies liées à une souche hautement virulente de *C. difficile* PCR ribotype 027 [Kuijper 2008]). Quinze pays ont indiqué surveiller la résistance aux antibiotiques pour d'autres micro-organismes comme *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* et des agents pathogènes à l'origine de toxi-infections alimentaires.

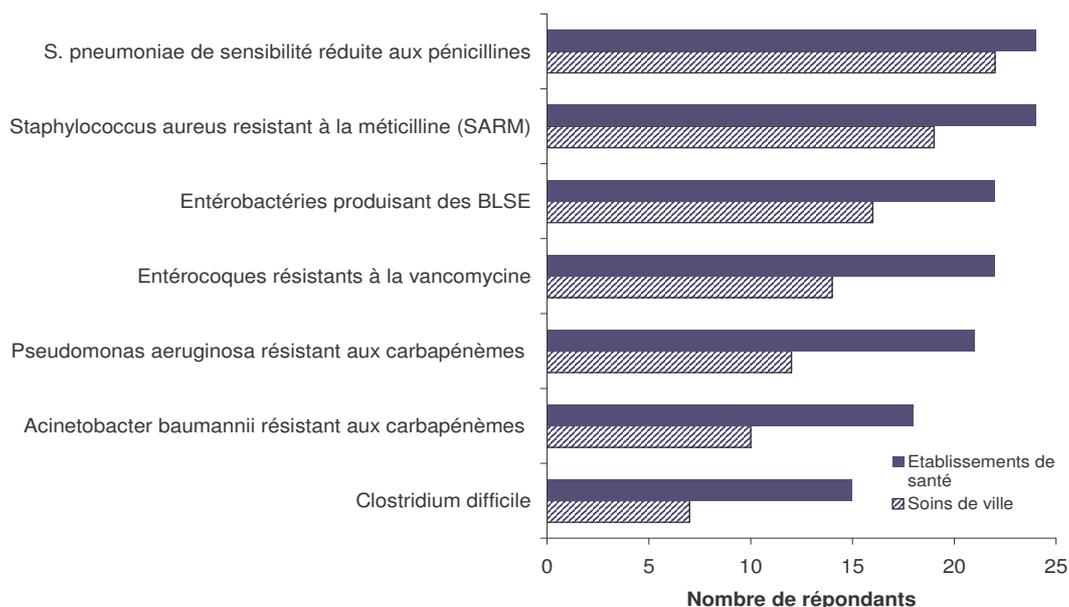


Figure 6 : Micro-organismes couverts par les réseaux de surveillance nationaux en ville et dans les établissements de santé (27 répondants, 24 Etats)

Dans la plupart des Etats, le système de surveillance de la résistance aux anti-infectieux était soutenu par le gouvernement et continu (17 / 23). La surveillance reposait sur des projets de recherche ou des sociétés savantes indépendantes uniquement sept Etats.

Un système d'assurance qualité externe était en place dans tous les pays (donnée manquante pour le Portugal). Il s'agissait le plus souvent du contrôle qualité « *National external quality assessment service* » (NEQAS) fourni par le Royaume-Uni pour les laboratoires participant au réseau EARSS. Ce contrôle était le seul dans 12 pays.

Les autorités de santé avaient accès aux données de surveillance de la résistance aux anti-infectieux dans tous les pays sauf deux (Lituanie, Portugal). Dans ces deux pays, les obstacles indiqués étaient le statut juridique des données, le manque de budget, et l'insuffisance des moyens technologiques d'information. Dans d'autres pays (Belgique, République Tchèque, Danemark, France, Luxembourg, Pays-Bas et Slovénie) et en Angleterre et en Irlande du Nord, les données étaient disponibles mais les répondants ont cité des obstacles empêchant un accès facile et/ ou rapide et/ou limitant l'accès à des données plus détaillées. Ces obstacles étaient liés au manque de système d'information adapté ainsi qu'au statut juridique des données et à un budget insuffisant.

Des données nationales étaient disponibles dans tous les Etats sauf six. Dans trois pays, les données sont disponibles uniquement pour la Commission nationale (Luxembourg, Malte et Slovénie).

Des données détaillées étaient disponibles dans 14 pays :

- au niveau régional dans 12 Etats : Autriche, Belgique, Finlande, France, Italie, Pays-Bas (accès pour la commission nationale uniquement), Roumanie, Slovaquie, Espagne, Suède, Royaume-Uni, Norvège ;
- au niveau des hôpitaux dans 11 Etats : Autriche, Belgique, Chypre, Estonie, Finlande, Irlande, Pologne, Roumanie, Slovaquie, Norvège et au Pays de Galles. En Grèce, à Malte, aux Pays-Bas et en Écosse, ces données sont accessibles par la commission nationale.

Au total, plus de la moitié des pays indiquaient que des données hospitalières étaient disponibles. La plupart des pays où ces données n'étaient pas accessibles signalaient des obstacles, identiques à ceux mentionnés précédemment, à l'accès aux données par les autorités de santé (République Tchèque, France, Lituanie, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal, Slovénie, et Royaume-Uni).

Dans la plupart des Etats, il existe un lien opérationnel entre les services en charge de la surveillance de la résistance aux anti-infectieux et ceux en charge de la prévention et du contrôle des infections et de l'investigation des épidémies (22 et 21/28 respectivement). La moitié des répondants ont mis en œuvre un lien opérationnel avec la surveillance vétérinaire (16/28). En 2008, seuls quelques Etats avaient établi un lien avec les services en charge de l'environnement.

Un rapport national sur la résistance aux anti-infectieux avait été publié par 17 Etats. La date de la dernière publication, au moment du recueil, fin 2008, était 2007 ou 2008 dans la plupart des pays.

B – Surveillance de la consommation d'anti-infectieux

Tous les Etats participaient à la surveillance européenne de la consommation des anti-infectieux (projet ESAC). En outre, un système complémentaire de surveillance était en place dans plus de la moitié des pays (18/28).

Un rapport annuel sur l'utilisation des anti-infectieux existait dans plus de la moitié des Etats (17) ; la date de la dernière publication était 2008 dans la plupart des pays ayant donné l'information.

Des données de consommation dans les hôpitaux étaient collectées dans presque tous les Etats (24), parfois de façon irrégulière (Grèce). Ces données n'étaient pas accessibles aux autorités dans sept Etats et l'Irlande du Nord, en raison d'obstacles liés :

- au statut juridique du recueil des données (4),
- à la propriété de ces données (4),
- et au manque de système d'informations adapté (1).

Le manque de qualité des données – exprimées en coût (République Tchèque), non représentatives et non standardisées (Autriche) – et le fait que les hôpitaux étaient propriétaires des données (Pays-Bas) étaient les autres freins cités. La France mentionnait l'insuffisance de cadre juridique et l'absence de système d'information performant comme facteurs limitant l'accès des autorités de Santé à des données détaillées et complètes.

Les données de prescription en médecine de ville étaient communiquées aux prescripteurs dans la plupart des Etats (20). Le niveau d'accès était national dans tous les Etats à l'exception du Royaume-Uni, où Angleterre et Irlande du Nord n'ont pas mentionné ce niveau.

Des données individuelles étaient disponibles dans 13 Etats (Belgique, Danemark, France, Allemagne, Irlande, Pologne, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Espagne, Suède, Royaume-Uni, et Norvège). Les données étaient utilisées pour la formation continue dans huit pays et l'Ecosse. Ces données individuelles étaient disponibles pour les autorités de Santé dans 12 pays. Les obstacles répertoriés par cinq des sept pays où les données n'étaient pas accessibles étaient liés au statut juridique, à la propriété

des données, au système d'information, aux ressources et à des préoccupations concernant la sécurité des données. La France a précisé que le système d'information n'était pas adapté à un accès aux données individuelles par les autorités.

Les données sur la consommation d'anti-infectieux pouvaient être reliées aux indications de traitement dans 13 Etats (dont le Royaume-Uni, à l'exception de l'Écosse), principalement pour les soins ambulatoires (12 Etats dont le Royaume-Uni, à l'exception de l'Écosse) et moins souvent pour les hôpitaux (sept Etats et le Pays de Galles). Dans la moitié des cas, cela était possible dans le cadre de projets de recherche (cinq Etats et Pays de Galles) et en permanence seulement dans sept Etats, en Angleterre et en Irlande du Nord.

Les données hospitalières étaient disponibles au niveau de chaque hôpital dans la plupart des Etats : 18 et en Angleterre, Pays de Galles et Irlande du Nord. Des données détaillées par secteur d'activité clinique existaient dans 12 Etats et au Pays de Galles. Cette surveillance dans les hôpitaux reposait sur des projets de recherche dans sept Etats, elle était continue dans neuf Etats et en Angleterre, au Pays de Galles et en Irlande du Nord, et mixte en Allemagne.

Les données de résistance pouvaient être confrontées aux données de consommation dans 14 Etats et au Pays de Galles, dans le cadre de projets de recherche dans la moitié d'entre eux. Un niveau régional pour cette analyse a été mentionné par l'Autriche, la Finlande et le Pays de Galles.

Des indicateurs de pratiques de prescription existaient dans 15 Etats et au Pays de Galles, principalement pour les hôpitaux (12 et le Pays de Galles). Des actions visant à améliorer les pratiques de prescription ont été engagées dans la plupart des Etats (19 / 28).

Concernant le secteur vétérinaire :

- 14 Etats, l'Angleterre, le Pays de Galles et l'Écosse surveillaient la consommation d'anti-infectieux chez les animaux ;
- des actions en vue d'améliorer les pratiques de prescription vétérinaire avaient été conduites dans 16 Etats.

Section III : Mesures de prévention du mésusage des antibiotiques et de la diffusion des résistances bactériennes

A – Dispensation des antibiotiques

En 2008, onze Etats indiquaient qu'aucun antibiotique n'était vendu sans prescription médicale. En outre, sept Etats (y compris le Royaume-Uni, où l'azithromycine a été reclassée en médicament vendu sur conseil pharmaceutique, sans prescription médicale, pour le traitement des infections à Chlamydia en 2008) ont précisé que ces ventes pourraient contribuer à moins de 1 % du total des ventes d'antibiotiques. Ce sont donc 18 Etats où les ventes sans prescription médicale n'étaient pas considérées comme une source de mésusage des antibiotiques. Le pourcentage d'antibiotiques vendus sans prescription était estimé entre 1 et 5 % dans cinq pays, entre 5 et 10 % dans trois pays (Malte, Roumanie, Espagne) et plus de 15 % en Grèce. Les Etats où les ventes d'antibiotiques sans prescription médicale étaient estimées possibles indiquaient conduire des actions pour faire appliquer la législation, à l'exception de l'Estonie, la Grèce, la Lettonie, la Pologne et les Pays-Bas.

Les autorisations de mise sur le marché des antibiotiques à visée topique avaient fait l'objet d'une réévaluation dans 5 Etats.

En ce qui concerne la publicité, seul le Pays de Galles mentionnait une réglementation allant au delà des règles européennes.

B – Recommandations de traitement par les anti-infectieux⁶⁹

Quatre Etats et le pays de Galles n'avaient aucune recommandation nationale de traitement anti-infectieux (Chypre, Estonie, Lettonie, Espagne). Quatre Etats et l'Irlande du Nord avaient des recommandations ciblées sur la médecine de ville uniquement et deux autres Etats uniquement sur les hôpitaux.

Les recommandations de traitement les plus répandues (figure 7) concernaient les pneumopathies acquises en ville (dans 20 pays, l'Angleterre et l'Écosse). Sept Etats et l'Écosse précisaient avoir des recommandations pour chacune des indications listées dans le questionnaire.

Les recommandations concernant des infections traitées à l'hôpital étaient moins fréquentes, dans la moitié des pays seulement.

Dans la plupart des pays, les recommandations étaient approuvées et adoptées par les autorités sanitaires. En revanche, il était encore rare d'évaluer la conformité des prescriptions médicales à ces recommandations et d'évaluer l'impact des recommandations sur les pratiques de prescription à un niveau national.

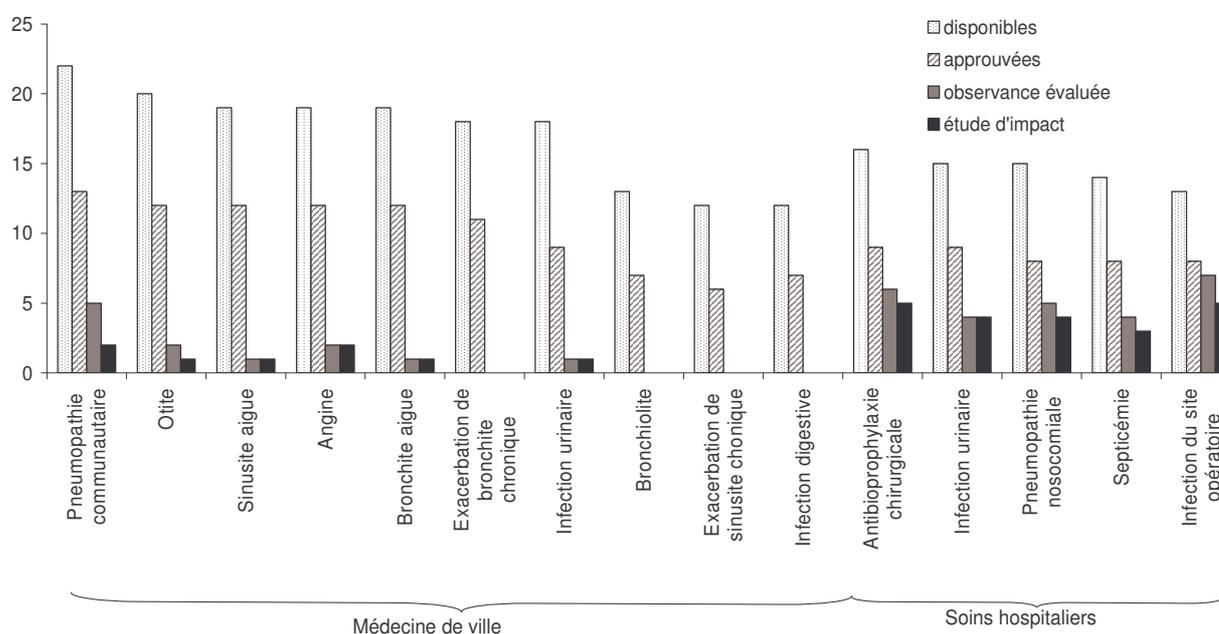


Figure 7 : Nombre et statut des recommandations de traitement (quatre réponses pour le Royaume-Uni)

⁶⁹ Seules les recommandations élaborées ou validées par des groupes scientifiques ou des sociétés savantes médicales étaient à signaler. Les recommandations sponsorisées par l'industrie pharmaceutique n'étaient pas visées. La Belgique a insisté dans sa réponse sur le fait que seules les recommandations issues de la Commission nationale avaient été prises en compte et pas les recommandations élaborées par différentes organisations scientifiques belges, souvent parrainées par l'industrie pharmaceutique.

Les Etats indiquaient plus fréquemment avoir conduit des évaluations dans les hôpitaux. Par exemple, en Irlande, à Malte et en Roumanie, l'adhésion aux recommandations et leur impact sur les pratiques de prescription dans les hôpitaux avaient été évalués pour les cinq types d'infection répertoriés dans le questionnaire (prophylaxie chirurgicale, infection des voies urinaires, infections du site opératoire, septicémies et pneumopathies nosocomiales).

C – Prévention et maîtrise des infections associées aux soins

Tous les Etats sauf la Pologne et la Slovaquie avaient des recommandations pour l'hygiène des mains (données manquantes pour le Portugal). L'observance des professionnels de santé à ces recommandations avait été évaluée dans plus de la moitié des pays.

De façon plus globale, un programme national pour l'hygiène et la prévention des infections associées aux soins existait dans 22 Etats (pas de programme national déclaré en République Tchèque, Estonie, Hongrie, Malte et Pologne).

L'impact des mesures d'hygiène et de prévention sur l'incidence de certaines infections avait été évalué dans les hôpitaux dans 13 Etats, en Écosse et au Pays de Galles. En maison de retraite pratiquant des soins infirmiers⁷⁰, ce genre d'évaluation était rare et n'avait été effectué qu'en Belgique, Danemark, Irlande, Suède, et Écosse.

Tous les pays sauf cinq indiquaient qu'il existait un réseau régional ou national de surveillance des infections associées aux soins de santé (pas de réseau à Chypre, en Estonie, Lettonie et Pologne; aucune donnée pour le Portugal). La plupart des réseaux existants concernaient les bactériémies. Douze pays avaient à la fois des réseaux de surveillance des infections du site opératoire, des infections en réanimation, et des bactériémies.

Dans la plupart des Etats, il était obligatoire d'avoir un Comité de lutte contre les infections dans les hôpitaux (20 Etats et Écosse, Irlande du Nord et Pays de Galles). Cela n'était requis pour les maisons de retraite que dans trois Etats (Irlande, Roumanie et Norvège). La direction participait généralement à ces comités.

Des réglementations ou des recommandations nationales concernant le ratio d'infirmière en hygiène en fonction du nombre de lits dans les établissements de santé existaient dans plus de la moitié des Etats (15 Etats et le pays de Galles). Aucun Etat n'avait de recommandation dans ce domaine pour les maisons de retraite.

Des recommandations pour la prévention et le contrôle des infections associées aux soins étaient disponibles dans tous les Etats répondants sauf trois (Espagne, Estonie et Slovaquie). La gestion des cas de SARM était le thème le plus fréquent. Les recommandations adaptées aux maisons de retraite existaient dans deux fois moins d'Etats que celles applicables aux hôpitaux. Le plus souvent, elles visaient les infections associées aux soins en général et le SARM. La prévention et le contrôle des infections à *C. difficile* dans les maisons de retraite faisaient l'objet de recommandations dans six Etats.

⁷⁰ Malgré une définition dans le questionnaire, les caractéristiques des maisons de retraite pratiquant des soins infirmiers peuvent varier selon les pays.

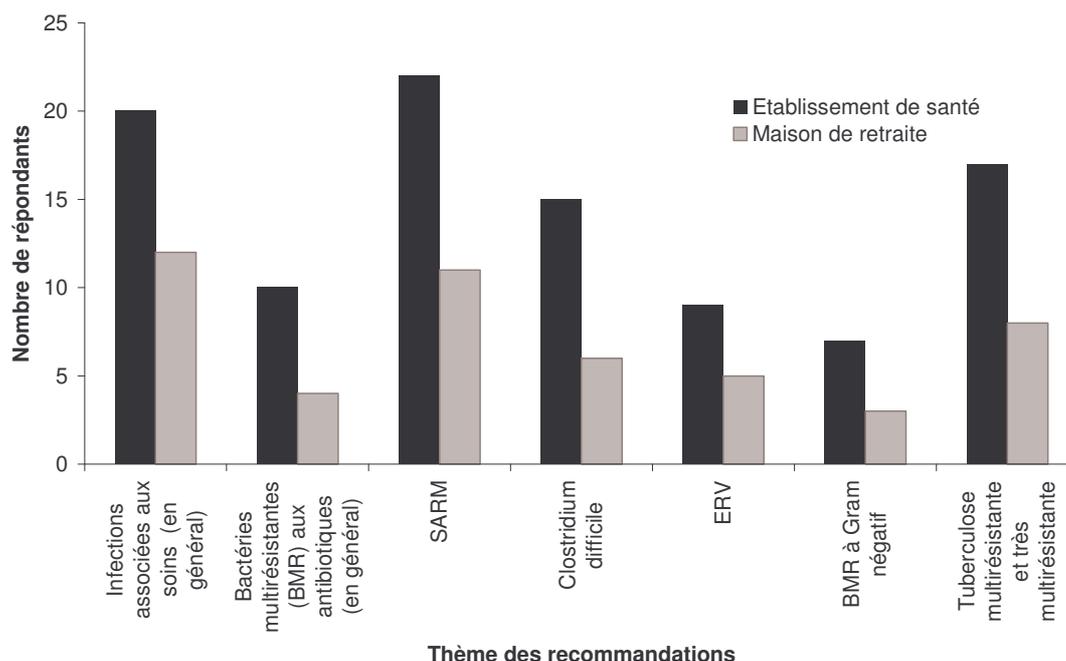


Figure 8 : Nombre de recommandations nationales pour la prévention et le contrôle des infections associées aux soins et des infections liées à certains micro-organismes (N= 27 réponses : 24 pays dont le Royaume-Uni avec quatre réponses)

Section IV : Formation des professionnels de santé, information du public et recherche

Dans la plupart des Etats, le programme de formation des professionnels de la santé incluait la résistance aux anti-infectieux à travers les enseignements de l'hygiène et la prévention des infections, l'utilisation appropriée des anti-infectieux, les programmes de vaccination, la résistance aux anti-infectieux. En Belgique, la formation dans ces domaines n'existait qu'en médecine et en pharmacie, en Estonie et en Grèce uniquement en médecine.

Douze Etats n'avaient aucune exigence en 2006-2007 en matière de formation continue non sponsorisée par l'industrie pharmaceutique (données manquantes pour le Portugal). Lorsque des exigences existaient, elles concernaient plus souvent l'hygiène et la maîtrise des infections que les autres sujets. La Norvège précisait que la formation médicale continue était obligatoire pour les spécialistes uniquement. La Pologne indiquait travailler sur une proposition pour inclure le contrôle des infections dans la formation continue des médecins, des dentistes et des infirmiers.

Plus de la moitié des Etats (16/28) avaient conduit des campagnes de sensibilisation à la résistance aux anti-infectieux en direction des professionnels de santé en 2006-2007. Les campagnes avaient ciblé le plus souvent les médecins (dans tous les Etats sauf Danemark, Pays-Bas et Pays de Galles), puis les pharmaciens (10 Etats, et l'Angleterre, le Pays de Galles et l'Irlande du Nord), les infirmiers (7 Etats, l'Angleterre et l'Irlande du Nord) et les vétérinaires (six Etats, l'Écosse et le Pays de Galles). Les campagnes vers les dentistes étaient rares (Bulgarie, Irlande et Écosse). Le Danemark et les Pays-Bas ont mené des campagnes ciblées sur les vétérinaires uniquement.

Des rapports d'enquêtes sur les connaissances et/ou la perception du public en matière de résistance, d'utilisation inappropriée des anti-infectieux, du rôle de la vaccination dans la prévention des infections ou de l'importance de l'hygiène avaient été publiés en 2006-2007 dans 13 Etats (dont le Royaume-Uni, sauf au Pays de Galles, donnée manquante pour le Portugal).

Au cours des deux années précédentes, 17 Etats avaient conduit des campagnes de sensibilisation sur la résistance aux anti-infectieux, l'utilisation inappropriée des anti-infectieux, les programmes de vaccination et leur rôle dans la prévention des infections et l'importance de l'hygiène. Ces campagnes étaient ciblées « grand public » plutôt que destinées à un public spécifique, tel que les associations de patients ou les patients eux-mêmes. Seule la Suède avait conduit des campagnes ciblant spécifiquement les associations de patients (vaccination) et les patients (vaccinations et hygiène).

Les thèmes les plus fréquents de ces campagnes publiques étaient la vaccination (quelle que soit la cible), suivie de l'importance de l'hygiène et l'utilisation inappropriée des anti-infectieux. Le problème de la résistance aux anti-infectieux, certainement plus complexe, avait été abordé moins souvent.

Treize Etats avaient conduit à la fois des campagnes visant les professionnels et le grand public.

Six Etats et l'Irlande du Nord avaient indiqué avoir un programme national pour la recherche sur la résistance aux anti-infectieux. La commission nationale jouait un rôle dans ce programme dans trois pays et l'Irlande du Nord. Plusieurs Etats ont indiqué que des projets de recherche couvraient les thèmes cités dans la recommandation et étaient menés sous l'égide d'organismes variés selon les pays : ministère de la santé, de la recherche, laboratoires de référence, institut d'épidémiologie, de santé publique. Certains pays ont donné une liste des projets ou des thématiques traitées. Du fait des organisations nationales différentes en matière de recherche et de la variabilité des réponses à ces questions sur la recherche, les données issues de l'enquête sont à considérer comme préliminaires.

Section V : Utilisation d'indicateurs

A – Indicateurs de suivi de la mise en place des stratégies nationales

Des indicateurs de suivi de la stratégie de maîtrise de la résistance bactérienne et de l'usage prudent des anti-infectieux étaient cités par 12 Etats et l'Ecosse, dont trois pour lesquels la stratégie nationale était en cours d'élaboration.

Il s'agissait :

- d'indicateurs de résultats :
 - la fréquence de la résistance aux antibiotiques, dans 10 Etats et l'Ecosse. Parmi les indicateurs détaillés par cinq répondants : le taux de SARM, le taux de pneumocoques de sensibilité réduite aux pénicillines, avec des objectifs de réduction affichés pour la France. D'autres pays pouvaient avoir aussi des objectifs de réduction, comme, par exemple, l'Angleterre pour la réduction de 50% des bactériémies à SARM (objectif cité dans la lettre professionnelle du *Chief medical officer* de 2005, voir § II ci après, section III).
 - la quantité d'anti-infectieux utilisés et des indicateurs de prescription étaient cités par neuf pays et l'Ecosse. La France indiquait un objectif de

réduction de la consommation d'antibiotiques de 25%, la Lituanie des objectifs chiffrés de réduction de l'automédication, de réduction de la prescription des antibiotiques dans les infections des voies respiratoires supérieures, de réduction de la durée de l'antibioprophylaxie.

- Des indicateurs portant sur les infections associées aux soins étaient cités par cinq pays et l'Ecosse : infections à *C. difficile*, bactériémies à SARM, SARM en réanimation, à l'hôpital.
- d'indicateurs de structure et de processus utilisés à un niveau local ou national : cinq pays en ont cité : le volume de produit hydroalcoolique pour la désinfection des mains, la mise en place d'équipes pluridisciplinaire de gestion de l'antibiothérapie, la diffusion de recommandations de traitement, l'existence de réseaux de surveillance, de laboratoires de référence, le contrôle des ventes d'anti-infectieux, le nombre de projets de recherche, d'activités de formation continue.

B – Utilisation d'indicateurs pour suivre l'évolution de la situation

Une question visait à évaluer la manière dont les pays utilisaient des indicateurs pour surveiller leur situation en matière de prévention et de contrôle de la résistance aux anti-infectieux. Il était demandé d'indiquer la valeur de certains indicateurs au moment du premier rapport (2003-2004) et à la date de cette enquête (2008).

Vingt-deux Etats et le Pays de Galles ont fourni des informations sur les indicateurs disponibles en 2008 et 19 Etats et le Pays de Galles sur la valeur des indicateurs cinq ans auparavant. Les indicateurs les plus fréquemment utilisés concernaient la résistance aux anti-infectieux. Six Etats évaluaient si les hôpitaux se conformaient aux recommandations concernant le nombre d'infirmier(ère)s hygiénistes.

L'année de la collecte des données pour les indicateurs reflétant la situation au moment du premier rapport variait de 1999 (Irlande) à 2005 (et même 2006 pour les pays de Galles). Les indicateurs reflétant la situation au moment de l'enquête concernaient les années 2006 (France) ou 2007. La formulation des questions sur les indicateurs n'étant pas apparue claire pour de nombreux pays, des précisions ont été apportées lors d'une réunion des NFP à Paris en Novembre 2008 et par écrit, lors d'échanges par courrier électronique pour la validation des réponses et les demandes de complément. Les réponses sont donc à considérer comme des informations préliminaires. C'est la raison pour laquelle seul le nombre de pays ayant donné une information sur la valeur des indicateurs est présenté en figure 10 et non la valeur des indicateurs eux-mêmes. Les valeurs de résistance et de consommation d'anti-infectieux étaient principalement celles recueillies par le biais des projets EARSS et ESAC et non via des systèmes nationaux de surveillance.

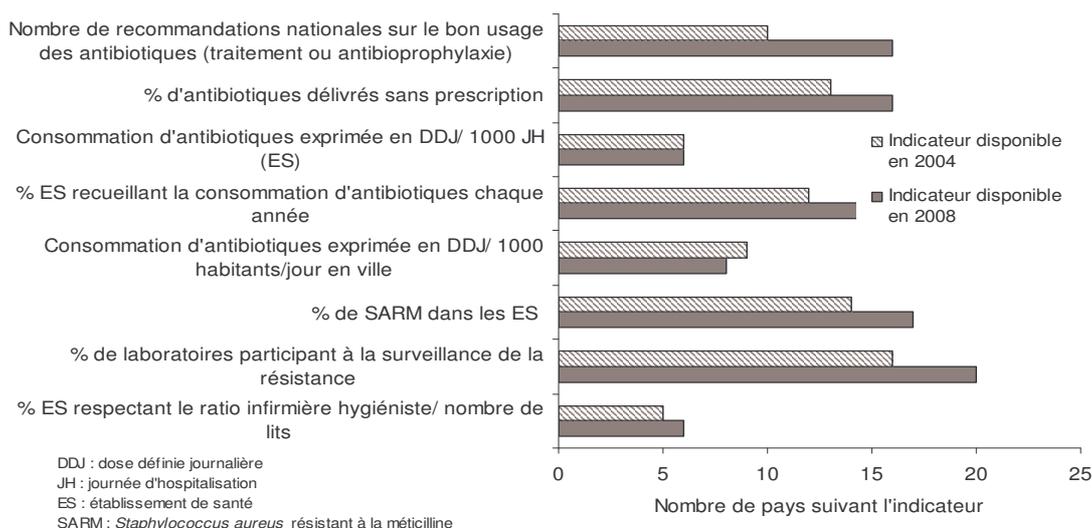


Figure 9 : Nombre de répondants ayant donné la valeur de l'indicateur.

Section VI : Progrès depuis le premier rapport et pistes d'action

A – Organisation et plan d'actions

De manière générale, des progrès ont été réalisés dans la mise en œuvre de la Recommandation concernant les structures et l'organisation en place. Davantage de pays ont mis en œuvre un plan d'actions, et la situation s'est améliorée dans huit pays. Il est toutefois inquiétant de constater que la situation semblait s'être dégradée dans trois Etats entre 2003 et 2008 et il restait encore 12 Etats et le Pays de Galles sans stratégie nationale pour un usage prudent des anti-infectieux, sept ans après l'adoption de la recommandation. La plupart avait toutefois un projet en cours d'élaboration. Selon les pays, les champs couverts par le plan d'action peuvent varier, certains domaines relevant d'autres plans de santé publique que celui ayant pour objet la maîtrise de la résistance aux anti-infectieux. Il importe dans cette hypothèse d'assurer une coordination des actions menées dans ces différents domaines complémentaires, cités dans la recommandation 2002/77/CE.

Il convient de noter que des différences d'interprétation et de réponse entre les deux enquêtes sont possibles, sans possibilité de vérification, puisque cette enquête ne prévoyait pas le recueil des documents décrivant les plans d'actions.

Compte tenu des relations entre résistance aux anti-infectieux, sécurité des patients, et infections associées aux soins, les travaux à conduire et poursuivre devraient renforcer ces liens et prendre en compte la nécessité d'impliquer et d'informer le grand public et les patients. Les Etats qui sont en train d'élaborer leur stratégie et plans d'actions pourraient bénéficier des expériences d'autres pays (à travers les échanges possibles notamment via le réseau des correspondants nationaux animé par l'ECDC), en particulier dans le domaine des systèmes de recueil et analyse d'indicateurs.

Des améliorations majeures ont eu lieu en ce qui concerne la commission nationale : son statut est mieux défini, il s'agit plus souvent d'une véritable commission intersectorielle, avec une représentation du secteur vétérinaire, et non plus d'une unité ou service d'un seul ministère comme cela pouvait être le cas en 2003. Les dates

relativement récentes de leur mise en place peuvent en fait correspondre à une adaptation pour mieux répondre à la recommandation. Il reste à impliquer davantage les représentants de maisons de retraite et de soins de longue durée aux personnes âgées. La représentation des patients restait peu répandue (cinq Etats en 2008 versus trois en 2003) et devrait progresser avec l'adoption en 2009 de la recommandation sur la sécurité des patients qui plaide pour une meilleure information et implication des patients dans le domaine de la sécurité des soins.

Un rapport annuel était établi par seulement 11/22 commissions nationales, alors qu'un tel document (avec des indicateurs) permet de communiquer sur les réalisations et les actions restant à conduire, à la fois à destination des autorités de santé et du public.

Les commissions nationales ne géraient pas souvent leur propre budget, mais, selon son statut, la gestion financière pouvait relever d'autres structures, telles le ministère de la santé, l'institut national d'épidémiologie. Cette question devrait être modifiée si l'enquête se renouvelle, par exemple en demandant le montant investi au niveau national dans les actions pour un usage prudent des antibiotiques.

B – Surveillance épidémiologique

La surveillance est essentielle pour évaluer la réalité du problème posé par la résistance aux anti-infectieux et par l'utilisation des antibiotiques. Les systèmes de surveillance apparaissent développés dès 2003 et l'évolution entre les deux évaluations de 2003 et 2008 semble modeste concernant la structure du système de surveillance, les rapports nationaux, l'accès aux données nationales (niveau régional/hôpital), la coordination avec les secteurs vétérinaire et de l'environnement. Des progrès avaient tout de même été réalisés en matière d'accès aux données de surveillance : en 2008, 10 pays signalaient des difficultés dans l'accès aux données (dont deux seulement n'avaient aucun accès aux données de surveillance) contre 14 pays en 2003. La confrontation des données de consommation d'antibiotiques avec la résistance était réalisée par 15 répondants en 2008 alors qu'aucun n'avait un système pérenne à cet effet en 2003.

Des améliorations sont encore possibles pour renforcer les dispositifs de surveillance, harmoniser les méthodes et développer les contrôles qualité, augmenter la couverture au niveau de certains pays et optimiser l'utilisation des informations qu'ils génèrent. En effet, dix Etats n'avaient toujours pas mis en place un système national de surveillance, soutenu par le Gouvernement, en complément de la participation volontaire au réseau EARSS. De plus, 12 pays ne disposaient pas d'une organisation nationale pour le contrôle de qualité externe des laboratoires, ce qui peut poser le problème de la fiabilité des moyens de détection des résistances.

L'utilisation des informations générées par la surveillance pourrait être améliorée. Des données sur la résistance aux anti-infectieux n'étaient pas encore disponible aux niveaux régional ou local, alors que ce niveau d'analyse est indispensable à une orientation des politiques d'action. Les Etats ne publiaient pas tous des rapports nationaux pourtant utiles pour les décideurs et l'information du public. Les informations sur la consommation d'anti-infectieux faisaient l'objet d'un rapport national dans 17 pays. En général, les données n'étaient pas suffisamment détaillées pour une information pertinente des prescripteurs et une exploitation par les hôpitaux. Le suivi d'indicateurs de pratiques de prescription, réalisé par deux fois plus de pays qu'en 2003, restait rare. Le statut juridique du recueil des données et le manque de système d'information adapté étaient, selon les rapports des Etats, les freins à l'obtention de données sur les consommations et les pratiques de prescription des anti-infectieux.

C – Usage prudent des anti-infectieux

Il est frappant de constater que la plupart des Etats qui étaient confrontés en 2003-2004 à un mésusage des antibiotiques du fait de la dispensation sans prescription médicale l'étaient toujours en 2008 (Bulgarie, Chypre, Espagne, Grèce, Lituanie et Malte). Les estimations des professionnels de ces pays, relayées à la Commission européenne par les représentations permanentes, étaient ainsi cohérentes avec des publications récentes, montrant que l'automédication est resté un véritable problème dans certains pays. Des facteurs socio-économiques, culturels, et l'absence d'organisation systématique d'inspection des pharmacies joueraient un rôle essentiel dans ce phénomène [Campos 2007, Monnet 2008a, Plachouras 2010]. La prise en compte de facteurs socioculturels [Deschepper 2008], ainsi que les enseignements de l'Eurobaromètre de 2009⁷¹, devraient permettre de mieux adapter les actions conduites et les campagnes d'information pour lutter plus efficacement contre cette source d'utilisation excessive et non appropriée.

Enfin, pour permettre aux professionnels d'utiliser au mieux les anti-infectieux, la disponibilité de recommandations scientifiques approuvées par les autorités de santé publique constitue une condition préalable importante, qui n'était pourtant pas satisfaite dans neuf Etats et au Pays de Galles (ce dernier pouvant bénéficier des recommandations diffusées dans les autres pays du Royaume-Uni). Cette mesure devrait être prioritaire dans chaque Etat. Elle constitue une première étape avant de pouvoir conduire des évaluations d'observance et d'impact, qui, bien qu'ayant progressé depuis le premier rapport (12 Etats et l'Ecosse par rapport à six Etats en 2003-2004), étaient encore rares. Des recommandations d'antibioprophylaxie chirurgicale, notamment, pourraient être adoptées, et des outils d'évaluation développés dans chaque Etat car il s'agit d'une situation fréquente d'utilisation des antibiotiques et des études ont montré une part non négligeable d'utilisation non adaptée [van Kasteren 2003, Quenon 2004].

D – Prévention et maîtrise des infections associées aux soins

Cette enquête a permis de recueillir des informations sur la structuration de la lutte contre les infections associées aux soins quelques mois avant l'adoption de la recommandation européenne sur ce sujet⁷². Dès 2003-2004, de nombreux Etats déclaraient disposer déjà de programmes nationaux et de recommandations concernant les comités de prévention des infections et le nombre d'infirmiers hygiénistes à l'hôpital. En 2008, la plupart des Etats avaient élaboré des recommandations nationales pour l'hygiène des mains et un programme national pour la prévention des infections associées aux soins (IAS), avaient mis en place des réseaux de surveillance des IAS, et développé des actions de prévention et de surveillance des infections invasives à *S. pneumoniae*. Seuls deux Etats (Hongrie et République Tchèque) n'avaient pas établi de programme national ou mis en place des exigences pour le nombre d'infirmiers hygiénistes. Malte et la Pologne avaient indiqué avoir un programme de lutte contre les infections et l'hygiène hospitalière en 2003 mais plus en 2008.

⁷¹ Eurobaromètre 72.5 Special 338. La résistance antimicrobienne. Avril 2010. http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/ebs_338_sum_fr.pdf

⁷² Recommandation du Conseil du 9 juin 2009 relative à la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci. JO C 151 du 3.7.2009. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:FR:PDF>

Des avancées apparaissent encore nécessaires concernant l'évaluation des programmes et l'utilisation d'indicateurs pour le suivi des actions : 15 Etats, l'Ecosse et le Pays de Galles avaient évalué l'impact des recommandations d'hygiène des mains et/ou des mesures d'hygiène. De plus, il conviendrait d'adapter les programmes et actions au secteur des personnes âgées du fait du rôle potentiel joué par les structures d'hébergement collectif de ces personnes dans le développement et la transmission de la résistance aux anti-infectieux. Si 19 Etats, l'Ecosse, l'Irlande du Nord et le Pays de Galles avaient des exigences pour les comités et / ou le nombre requis d'infirmiers hygiénistes dans les hôpitaux, des exigences comparables pour les maisons de retraite médicalisées n'étaient mentionnées que par trois pays. En matière de recommandations, les documents nationaux ciblent plus volontiers un micro-organisme particulier que les bactéries multirésistantes en général. Des recommandations plus globales pourraient être utiles pour préciser les actions face à tout micro-organisme résistant, connu ou émergent : le rôle essentiel du laboratoire dans la détection, l'alerte rapide, la mobilisation des équipes d'hygiène et des soignants, la diffusion d'informations, les règles d'usage prudent des anti-infectieux, etc.

E – Formation des professionnels de santé et information du public

En matière de formation initiale et continue des professionnels de santé, même si la plupart des pays ont indiqué avoir des dispositifs couvrant la résistance aux anti-infectieux et l'utilisation appropriée des anti-infectieux, la mise en œuvre pratique resterait à apprécier. Sur ce sujet, compte tenu des différences de formulation des questions entre les deux enquêtes de 2003-2004 et 2008, les comparaisons directes ne sont pas pertinentes.

En 2008, 17 pays ont rapporté avoir mis en œuvre des campagnes de sensibilisation dans les deux années précédentes alors qu'ils n'étaient que 12 en 2003. Comme en 2003, la vaccination avait été le thème le plus courant. Les enseignements issus de l'analyse des campagnes grand public [Huttner 2010] et les informations apportées par l'Eurobaromètre de 2009 sur la perception et les connaissances des citoyens en matière d'utilisation des antibiotiques seront utiles pour la conception et la conduite des campagnes futures.

F – Evaluation

L'évaluation des stratégies et la communication d'indicateurs pertinents aux politiques, aux professionnels et au public sont des promoteurs de progrès. En 2008, la moitié des répondants a indiqué suivre des indicateurs de la mise en place de la stratégie et de son impact. Cette évaluation par l'utilisation d'indicateurs adaptés est essentielle à considérer par les pays n'ayant pas encore développé leur stratégie et plan d'actions.

Les projets de recherche européens en cours sur les indicateurs, par exemple pour la sécurité des patients, pourraient aussi faire l'objet de communication afin que leurs résultats puissent alimenter les réflexions nationales. En effet, les projets de définition et de validation d'indicateurs sont en cours au niveau européen : indicateurs sur les infections associées aux soins sous l'égide de l'ECDC, autres projets concernant la qualité et la sécurité des soins (Performance Assessment Tool for Quality Improvement (PATH), sous l'égide de l'OMS, le projet européen European Network for Patient Safety (EUNetPaS)⁷³, les travaux pilotés par l'Organisation de coopération et de

⁷³ Site internet du projet Eunetpas : <http://www.eunetpas.eu/>.

développement économique (OCDE)⁷⁴. Ces travaux devraient conduire à la généralisation de l'utilisation d'indicateurs pour suivre l'évolution des actions et des résultats au niveau national. Le partage d'expériences devrait aussi permettre des progrès plus rapides dans les pays les moins avancés.

Section VII : Les axes de travail au niveau européen

L'analyse des réponses, confrontée aux objectifs de la recommandation et à la situation antérieure, nous a permis de formuler des propositions d'actions au niveau européen en nous basant sur les missions et actions possibles de la Commission et de l'ECDC. Ces propositions ont été reprises et complétées par les services de la Commission européenne et figurent dans le rapport adopté et présenté au Conseil (Deuxième rapport de la Commission au Conseil sur la base des rapports des Etats membres concernant l'application de la recommandation 2002/77/CE du Conseil relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine, SEC(2010)399 en annexe 4).

Pour progresser encore dans le bon usage des antibiotiques et la prévention des résistances bactériennes, les axes de travail suivants sont à développer au niveau collectif :

- Poursuivre la mise en œuvre de la recommandation du Conseil dans chaque Etat membre, en prenant en compte les préoccupations actuelles
 - Elaborer et adopter des stratégies et plans d'action, en tenant en compte de la recommandation du Conseil du 9 juin 2009 sur la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci ;
 - Mettre en place un mécanisme intersectoriel approprié (commission nationale) disposant d'un mandat adéquat et des moyens nécessaires à la coordination des actions ;
 - Mieux prendre en compte les personnes âgées et les maisons de retraite dispensant des soins infirmiers lors de l'élaboration des plans d'actions et des recommandations nationales en matière d'infections associées aux soins et de résistance aux anti-infectieux ;
 - Collaborer avec le secteur de la santé animale aux niveaux national et communautaire ;
 - Développer les évaluations externes des programmes nationaux et de leur mise en œuvre.
- Promouvoir les actions de surveillance et d'évaluation
 - Développer et utiliser des indicateurs pour surveiller la mise en oeuvre de la recommandation du Conseil, l'impact des plans d'action nationaux et l'efficacité des mesures prises;
 - Mettre en place un système et des indicateurs pour évaluer l'impact des recommandations nationales ;

Voir notamment « Patient safety culture. Report focusing on indicators, 2010. » http://90plan.ovh.net/~extranetn/images/EUNetPaS_Publications/wp1_patient_safety_culture_report_focus_ing_on_indicators_version2.pdf

⁷⁴ Site internet de l'OCDE comportant des informations sur les indicateurs de qualité des soins et sécurité des patients : http://www.oecd.org/document/42/0,3343,fr_2649_33929_33703099_1_1_1_1,00.html

- Renforcer les réseaux de surveillance de la résistance et de l'utilisation des antibiotiques et produire des informations à l'usage des décideurs, des professionnels et du grand public ;
 - Améliorer les dispositifs de recueil de données sur les pratiques de prescription ainsi que l'utilisation des informations générées et leur diffusion aux prescripteurs et aux décideurs ;
 - Encourager l'utilisation d'indicateurs pour évaluer l'efficacité des mesures prises et pour diffuser une information utile au grand public.
- Améliorer la formation des professionnels de santé et l'information du grand public
 - Impliquer les associations de patients dans la définition et la mise en œuvre des plans d'actions ;
 - Améliorer la formation et l'information à tous les niveaux, y compris les campagnes de sensibilisation destinées au public ;
 - Soutenir et utiliser la journée européenne de sensibilisation aux antibiotiques pour renforcer l'information de tous.
- Renforcer la coopération au niveau international
 - Renforcer les coopérations européennes entre les secteurs de la santé animale, humaine et de l'alimentation, y compris en matière de communication sur les initiatives nationales de recherche dans le domaine de la résistance ;
 - Collaborer aussi avec l'OMS et les autres partenaires compte tenu de la dimension internationale de la résistance aux anti-infectieux ;
 - Etudier l'impact de l'utilisation des anti-infectieux sur l'environnement.

Le rapport finalisé par la Commission décrivait en complément les principaux projets de recherche financés, rappelait le rôle de l'ECDC, insistait sur la journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques et recensait les actions récemment conduites, notamment :

- la mise en place d'une plateforme technique intra-service au sein de la direction générale de la santé et des consommateurs afin d'encourager l'échange d'informations et de renforcer la coordination des activités entre les secteurs de la santé humaine et de la santé animale, en lien avec l'ECDC, l'EMA, l'EFSA.
- la publication, en novembre 2009, d'un document de travail des services de la Commission sur la résistance aux antimicrobiens⁷⁵, faisant le point sur les progrès accomplis dans le contrôle et la surveillance de la résistance aux anti-infectieux en médecine humaine et vétérinaire, et amorçant la réflexion sur le suivi et les mesures supplémentaires à prendre en matière d'évaluation des biocides, de bon usage des antibiotiques en santé animale, de communication et de recherche.

Section VIII : Les avantages et limites de l'évaluation sous l'égide de la Commission européenne

Malgré le court délai de réponse initial, la plupart des pays ont renvoyé leur questionnaire dans les temps. Ainsi, cette enquête a permis d'avoir une image de l'état d'avancée des pays dans la mise en œuvre de la recommandation 2002/77/CE, et de

⁷⁵ Staff working paper of the services of the European Commission on antimicrobial resistance, November 2009. http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/salmonella/antimicrobial_resistance.pdf

mettre en lumière les domaines nécessitant une attention et un renforcement des actions.

Le circuit de cette évaluation passant par les représentations nationales permet, de plus, une sensibilisation à un haut niveau politique. Dès l'envoi des questionnaires, le réseau des correspondants nationaux de l'ECDC a été informé afin de faciliter et d'accélérer le recueil des informations. Les correspondants nationaux ont été sensibilisés à nouveau lors d'une réunion physique à Paris en Novembre 2008, au moment de l'échéance fixée pour le retour des données. Dans les Etats où la réponse n'a pas été coordonnée par le correspondant national et où les différentes parties du questionnaire ont été remplies par différents acteurs, de nombreuses informations sont manquantes (Portugal) ou n'ont été obtenues qu'après relances réitérées du représentant permanent et du correspondant (Espagne). Il s'agit aussi d'Etats n'ayant pas encore formalisé de stratégie ou plan d'actions ; le recueil d'information est alors plus complexe en l'absence de pilotage national clairement identifié.

Il faut également souligner que cette enquête, en permettant à certains pays d'objectiver les lacunes, a pu permettre de renforcer l'engagement des décideurs politiques. Cet impact potentiel a pu être limité du fait du délai entre la réalisation de l'enquête et la publication du rapport. L'action de l'ECDC à travers les visites de pays est certainement mieux adaptée pour aider les Etats les plus en retard à progresser. Tout d'abord, il s'agit d'une évaluation externe. Ensuite, au cours de ces visites, les professionnels ainsi que les décideurs sont rencontrés par l'équipe de l'ECDC ce qui permet un dialogue direct, complémentaire au compte rendu écrit. Enfin, le rapport de visite final, élaboré après échanges, est accompagné de propositions de pistes de travail concrètes et adaptées au pays⁷⁶.

Les principales limites de cette étude sont liées au fait qu'il s'agissait d'une auto-évaluation et non d'une évaluation externe, ce qui expose à plusieurs biais.

Le premier biais est lié aux différences d'interprétation des questions selon les répondants. De plus, certaines questions pouvaient donner lieu en elles-mêmes à des réponses disparates, limitant la comparabilité des réponses⁷⁷.

Une seconde limite de l'auto-évaluation consiste dans le fait que des variations naturelles dans la mise en œuvre pratique des recommandations entre Etats ne peuvent être objectivées, par exemple, le caractère contraignant ou volontaire de l'adhésion aux recommandations ou le champ d'application des mesures. Ainsi, en l'absence de recueil et d'analyse de documents écrits attestant la réalité des informations fournies, il ne peut être vérifié que les réponses positives à des questions reflètent une réalisation continue et homogène des actions visées. Il est possible qu'une réponse positive d'un pays corresponde à une étude ponctuelle, dans le cadre d'un projet de recherche ne concernant qu'une partie de la population, et non à un système pérenne de surveillance ou d'évaluation au niveau national. Les services de la Commission n'avaient pas souhaité demander aux répondants de fournir les « éléments de preuve » des réponses. En effet, la recommandation n'étant pas un

⁷⁶ Deux illustrations de l'impact des visites de l'ECDC sur l'accélération de projets nationaux peuvent être évoquées à ce sujet : la parution des propositions pour un plan 2007-2010 pour préserver l'efficacité des antibiotiques, après la visite de l'ECDC en France fin 2006 [JM Azanowski, *communication personnelle*] et l'adoption d'une loi en Hongrie permettant des avancées en matière de prévention des infections et de la résistance aux antibiotiques en 2009, après une visite de l'ECDC en octobre 2008 et la participation de la secrétaire d'Etat à la Santé à une conférence et une réunion des NFP en avril 2009 [E. Szilágyi, *communication personnelle*].

⁷⁷ Par exemple : les questions portant sur la formation initiale dont la présentation pouvait inciter à « cocher » l'ensemble des cases ; les questions sur la recherche, limitant les possibilités de réponse aux situations où un programme spécifique existait.

texte contraignant, la Commission n'a pas de compétence reconnue en matière de contrôle.

C'est sans doute en raison de ces limites qu'il n'a pas été possible de proposer une présentation sous forme de score synthétique des différents axes d'action ni, a fortiori, d'établir un « classement » des pays sur la base des données de l'enquête. Ces difficultés rencontrées dans l'analyse et l'interprétation des réponses seront prises en compte par la Commission pour élaborer le prochain questionnaire d'évaluation.

En synthèse, cette enquête a atteint son objectif consistant à dresser un état des lieux et à identifier les domaines d'action restant à renforcer au niveau des Etats membres et de l'Union européenne pour assurer un usage prudent des anti-infectieux et la maîtrise des résistances bactériennes. Les comparaisons directes entre pays sur la base des données de cette enquête demeurent toutefois délicates.

§ II. Analyse du cadre juridique pour le bon usage des antibiotiques en France et dans des États de l'Union européenne

La seconde partie de notre étude portant sur l'analyse du cadre juridique pour le bon usage des antibiotiques et la maîtrise des résistances bactériennes a pu être menée à bien dans 11 Etats en complément de la France, grâce aux contacts établis avec les experts nationaux, qui ont permis de recueillir, compléter et vérifier nos données et, le cas échéant, d'apporter des éclairages sur les modalités de contrôle et d'évaluation.

Les données sont détaillées successivement pour la France et les autres Etats, avant la recherche d'une typologie d'approche juridique et l'étude du lien avec les indicateurs d'utilisation des antibiotiques et de résistance bactérienne dans le chapitre III.

Section I : France

Le problème posé par les bactéries résistantes aux antibiotiques a émergé dès le début des années 1990 et a été pris en compte dès le premier programme national de prévention des infections nosocomiales annoncé en 1994⁷⁸. Lors de la mise en place des réseaux de surveillance européens, la France présentait la consommation d'antibiotiques la plus importante (34 DDJ/ 1000 habitants/jour en 1999, avec une moyenne des pays participants à 20), ainsi que les taux de résistance les plus élevés en 2001 (46% de *S. pneumoniae* de sensibilité réduite à la pénicilline et 33% de *S. aureus* résistants à la méticilline)⁷⁹.

A - Le corpus normatif

En matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les textes applicables sont des lois, des ordonnances (généralement en transposition de directives européennes, sans discussion au Parlement), des décrets (en Conseil d'Etat ou non), des arrêtés, des circulaires ainsi que des documents, avis, rapports ou guides, issus de comités

⁷⁸ Plan national de lutte contre les infections nosocomiales 1995-2000 fixant un objectif de réduction de la fréquence des bactéries multirésistantes aux antibiotiques

⁷⁹ Rapport EARSS 2001 : http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20rapport%202001_tcm61-25026.pdf

d'experts auprès du Ministère chargé de la santé : Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS), Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP).

Les agences et la Haute autorité de santé diffusent des textes de recommandations de bonnes pratiques.

B - Organisation nationale

1 – Stratégie

a. Fondements juridiques

Le premier texte décrivant la stratégie nationale fut le Plan 2001-2005 pour préserver l'efficacité des antibiotiques, annoncé par le Ministre de la Santé, B. Kouchner, en novembre 2001 [Ministère délégué à la santé 2001]. Les principaux axes de travail ont été repris pour proposer la seconde phase du plan antibiotiques 2007-2010, en novembre 2007 [Ministère chargé de la santé 2007].

Par ailleurs, des objectifs de réduction de la résistance aux antibiotiques figurent dans le rapport annexé à la loi de santé publique du 13 août 2004 : objectif de réduction du taux de souches hospitalières de SARM de 34 à 25% ; pour *S. pneumoniae* : réduction de la résistance aux pénicillines et à l'érythromycine, absence de progression de la résistance aux fluoroquinolones.

b. Champ d'application et contenu

Le plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques concerne la ville et l'hôpital et cible la médecine humaine, à coordonner avec la santé animale

Les axes de travail prévus dans le plan 2001-2005 étaient :

1. Améliorer l'information
2. Diffuser des outils pour aider les professionnels
3. Améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital
4. Améliorer les échanges d'information entre la ville et l'hôpital
5. Renforcer les actions de formation
6. Améliorer la surveillance des consommations et des résistances
7. Améliorer la coordination nationale des actions, par la mise en place notamment d'un comité de pilotage national

Le bilan dressé de ce premier plan [Ministère chargé de la santé 2006] permis de préciser le plan 2007-2010 qui comporte sept axes de travail et 22 fiches actions :

1. Pratiques médicales (formation et mise à dispositions d'outils)
2. Actions vers le grand public et les professionnels de la petite enfance
3. Intégration de la politique antibiotiques dans une gestion plus globale du risque infectieux et médicamenteux (couverture vaccinale, hygiène des mains dans les établissements de santé, utilisation des antibiotiques chez la personne âgée, articulation avec la santé animale)
4. Déclinaison du plan dans les établissements de santé (coordonner les actions sur le bon usage des antibiotiques (rôle de la commission antibiotiques), améliorer les pratiques)
5. Système d'information du plan (surveillance de la résistance bactérienne, des consommations d'antibiotiques, surveillance de l'incidence de certaines infections)

6. Communication et valorisation des actions et résultats obtenus
7. Recherche

L'élaboration et la mise en œuvre de la stratégie relèvent de la responsabilité du Ministère de la Santé (Direction Générale de la Santé, DGS) pour l'ensemble, avec l'intervention de partenaires responsables pour leur secteur de compétences (cités pour chaque fiche action), notamment la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) pour ce qui concerne les soins de ville.

2 – Mécanisme intersectoriel de coordination : Comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques

a. Fondements juridiques

Le comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques a été créé par arrêté du 29 mars 2002 (modifié)⁸⁰ ; l'arrêté du 5 mai 2008⁸¹ a créé un comité de pilotage restreint et des groupes de travail du comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques.

b. Champ d'application et missions

Le comité national de suivi concerne la ville et l'hôpital, en cohérence avec la stratégie nationale. Le comité n'exerce pas de mission dans le champ de la santé animale, et la coordination avec les actions menées dans ce champ vétérinaire est réalisée par la participation d'un représentant de l'AFSSA au comité. La coordination avec le programme national de lutte contre les infections nosocomiales et infections associées aux soins est assurée avec la participation au comité d'un représentant du comité national en charge des infections associées aux soins.

Le comité plénier comporte des représentants des usagers.

Ses missions sont les suivantes :

- suivre l'application du plan national d'actions et proposer si nécessaire l'ajustement de ces actions au fur et à mesure de l'application du plan
- veiller à la coordination des actions entreprises par les ministères concernés (en particulier ministère chargé de la Santé et ministère de l'Agriculture), par les différentes agences et comités nationaux,
- évaluer l'impact du plan sur les consommations d'antibiotiques et la résistance bactérienne.

Les groupes de travail du comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques traitent les différents axes de la stratégie :

- pratiques médicales et formation des professionnels,
- actions grand public, petite enfance et milieu scolaire,
- communication professionnelle,
- système d'information, surveillance, recherche.

⁸⁰ Arrêté du 29 mars 2002 portant création du comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques, JO du 17 avril 2002 et arrêté du 23 août 2007 modifiant l'arrêté du 29 mars 2002 portant création du Comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques, JO du 20 septembre 2007.

⁸¹ Arrêté du 5 mai 2008 portant création du comité de pilotage restreint et des groupes de travail du comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques, JO du 22 mai 2008.

3 – Rôle des institutions

- Ministère de la santé
 - La direction générale de la santé (DGS) assure le pilotage et la coordination⁸². Une équipe est spécifiquement chargée du suivi de la mise en œuvre du plan antibiotiques (un médecin temps plein et un temps de secrétariat), assure un rôle d'animation des comités de suivi du plan, de facilitation de la mise en œuvre du programme national. Un membre de cette équipe est le correspondant national de l'ECDC sur ce sujet.
 - La direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) est chargée du recueil de données sur les médicaments dans les établissements de santé et de la transmission à l'AFSSaPS des données sur les antibiotiques.
 - Les autorités sanitaires régionales (ARH puis ARS) établissent des contrats d'objectifs et de moyens avec les hôpitaux et sont chargées de veiller au respect de la réglementation en conduisant des inspections systématiques, thématiques, ou ponctuelles. Les Observatoires du médicament, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMEDIT) ont mis en place, dans de nombreuses régions, une commission anti-infectieux qui peut avoir un rôle de diffusion d'information et de recueil de données sur le bon usage des antibiotiques.
- L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) a pour mission l'élaboration et la diffusion de recommandations de traitement par les antibiotiques⁸³ et veille à la conformité du résumé des caractéristiques du produit aux données de l'autorisation de mise sur le marché. Elle assure le contrôle de la publicité des médicaments. Elle est également en charge de la surveillance de la consommation des antibiotiques en ville et à l'hôpital à partir des données de vente que doivent lui fournir les laboratoires pharmaceutiques annuellement⁸⁴ et des données recueillies par la DREES et la DGS.
- L'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a repris, à compter du 1^{er}/07/2010, les missions de surveillance de l'utilisation des antibiotiques en santé animale.
- L'Institut de veille sanitaire (InVS) rassemble les données de surveillance de la résistance aux antibiotiques à partir des réseaux de surveillance existants (Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA), Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) et autres) ainsi que, depuis 2010, les données de consommations d'antibiotiques dans les hôpitaux participant au réseau de surveillance ATB-RAISIN. L'InVS analyse également les données sur l'incidence

⁸² L'arrêté du 11 mai 2007 portant organisation de la direction générale de la santé en services et sous-directions définit les missions de la sous-direction des risques infectieux : « Elle définit, en coordination avec les autres partenaires concernés, notamment les autres directions du ministère et les agences sanitaires, les principes et mesures de réduction et de gestion des risques liés aux soins, qu'ils soient de nature infectieuse ou non, ainsi que ceux visant à préserver l'efficacité des antibiotiques ».

⁸³ Les Recommandations de Bonne Pratique (RBP) définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire en situation clinique donnée. Les « mises au point » / « Point sur » répondent à un besoin d'information actualisée sur une prise en charge thérapeutique. Ces textes sont le fruit d'un travail collectif issu de l'analyse des données disponibles et d'avis d'experts. Ces documents sont généralement discutés par le Groupe de Travail des Médicaments Anti-infectieux (GTA) de l'AFSSaPS.

⁸⁴ Déclarations de ventes que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) adressent chaque année pour le 31 mars à l'Afssaps, en application de l'article L. 5121-17 et suivants du Code de la Santé Publique.

des SARM, recueillie annuellement par le Ministère auprès des établissements de santé dans le bilan annuel standardisé des activités de lutte contre les infections nosocomiales (bilan à partir duquel est construit le tableau de bord des indicateurs des infections nosocomiales).

- La Haute autorité de santé (HAS) élabore et diffuse des recommandations de bonnes pratiques et pilote la procédure de certification des établissements de santé. Des critères de certification visent l'organisation du bon usage des antibiotiques.
- La CNAMTS a initié depuis 2002 des campagnes de sensibilisation du grand public à la non utilisation systématique d'antibiotiques. Les médecins-conseils mènent également des actions auprès des médecins libéraux. Depuis 2006, ils interviennent pour informer et sensibiliser les médecins exerçant en établissements de santé aux termes de l'accord-cadre national prévoyant l'intéressement des établissements de santé aux réductions des prescriptions hospitalières d'antibiotiques délivrés en ville⁸⁵.
- Les Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) animent les réseaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques et des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé volontaires (BMR-RAISIN et ATB-RAISIN).

Du fait de l'organisation sanitaire française, avec des agences ayant des compétences spécifiques, de nombreuses institutions jouent un rôle dans la promotion du bon usage des antibiotiques. La représentation de ces institutions dans le comité de suivi du plan national permet d'assurer l'échange d'informations et la coordination de leurs actions.

C - Cadre juridique des actions

Thématique Nature et date du texte	Champ d'appli- cation	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Surveillance			
Loi de sécurité sanitaire du 1 ^{er} juillet 1998 modifiée (L. 1413-14) et articles R. 6111-12 et suivants ⁸⁶ du Code de la santé publique Circulaire du 22 janvier 2004	Hôpital	Signalement d'infections nosocomiales liées à un agent infectieux de résistance inhabituelle, signalement d'épidémies (objectif d'alerte)	- Contrôle par ARS (programme d'inspection 2007-2008)
Circulaire n°645 du 29 décembre 2000	Hôpital	Actions de prévention des infections nosocomiales et de la résistance bactérienne dont : surveillance des bactéries multirésistantes et de la consommation d'antibiotiques	- Indicateurs du tableau de bord (voir arrêté du 5 mai 2008, diffusion publique)
Arrêté du 5 mai 2008 relatif au bilan annuel des activités de lutte contre les infections nosocomiales ⁸⁷	Hôpital	- obligation de bilan annuel transmis aux autorités sanitaires - indicateurs de surveillance des consommations d'antibiotiques et du taux de SARM	- Indicateurs du tableau de bord (diffusion publique) - Contrôle par ARS

⁸⁵ Instruction DHOS n°2006-111 du 9 mars 2006 : accords locaux pris en application de l'accord-cadre national d'amélioration des pratiques portant sur le bon usage des antibiotiques.

⁸⁶ issus du décret du 26 juillet 2001 modifié

⁸⁷ en application de l'article R. 6111-2 du code de la santé publique (CSP) issu du décret du 15 mai 2006 modifié

Thématique Nature et date du texte	Champ d'appli- cation	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Surveillance (suite)			
Circulaire n°163 du 7 avril 2006 : calcul de l'indicateur sur le taux de <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM)	Hôpital	- surveillance SARM : description du mode de recueil et de calcul du taux annuel d'incidence	- Indicateur du tableau de bord (diffusion publique) - Contrôle par ARS
Lettre DGS-DHOS du 6 décembre 2006 : prévention de l'émergence des épidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine (ERV)	Hôpital	- signalement aux autorités sanitaires et au CCLIN des cas de colonisation ou infection à ERV - prévention et gestion	
Circulaire 23 mars 2006 : guide de calcul de la consommation d'antibiotiques	Hôpital Ville	Surveillance de la consommation d'antibiotiques utilisant une méthode standardisée	- Indicateur du tableau de bord pour hôpitaux - Contrôle par ARS
Article L. 5121-17 du code de la santé publique (CSP)	Ville Hôpital	Obligation pour les entreprises pharmaceutiques de communiquer les données de ventes à l'AFSSaPS	- Contrôle par l'AFSSaPS
Bon usage des antibiotiques à l'hôpital			
Article R. 6111-1 du CSP	Hôpital	- programme d'actions de bon usage des antibiotiques	
Arrêté du 5 mai 2008 relatif au bilan annuel des activités de lutte contre les infections nosocomiales	Hôpital	- obligation de bilan annuel - indicateur de structure et processus concernant le bon usage des antibiotiques (indicateur ICATB)	- tableau de bord et indicateurs - contrôle par ARS
Circulaire n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques	Hôpital	- programme d'actions de bon usage des antibiotiques - commissions des antibiotiques - médecins référents en antibiothérapie - actions de rationalisation de l'usage des antibiotiques - mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux	- tableau de bord et indicateurs (ICATB) - contrats avec les ARS
Instruction DHOS n° 2006-111 du 9 mars 2006 : accords locaux pris en application de l'accord-cadre national d'amélioration des pratiques portant sur le bon usage des antibiotiques	Hôpital	- organisation : mise en place des recommandations et circulaire de 2002 - surveillance consommation - mesures éducatives : utilisation de guides de traitement	- incitation financière : contrats/ ARS, - Contrôle des dépenses induites en ville et incitation : reversement d'économies réalisées
Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé, HAS 2008 ⁸⁸	Hôpital	- organisation à l'hôpital : commission antibiotique, référent, organisation de la prescription et de la dispensation, de la surveillance, évaluations	- incitation : éléments de la certification V2010

⁸⁸ Actualisation du document de l'Agence nationale pour le Développement de l'Évaluation médicale de 1996

Thématique Nature et date du texte	Champ d'appli- cation	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Prévention des infections associées aux soins			
Loi du 1 ^{er} juillet 1998 (L 6111-1 et 2 du CSP) Article R. 6111-1 du CSP ⁸⁹ Circulaire n°645 du 29 décembre 2000	Hôpital	<ul style="list-style-type: none"> - principes de prévention des infections nosocomiales et de signalement - comité local en charge de la programmation et du suivi des activités de lutte contre les infections nosocomiales - équipe d'hygiène comportant un temps de pharmacien/médecin et un temps d'infirmier - programme annuel et bilan - description des activités de prévention, surveillance... 	<ul style="list-style-type: none"> - inspections par les autorités sanitaires (programme national d'inspection ou plainte) - pris en compte par la certification - tableau de bord et indicateurs
Note DGS-DHOS 335 du 1 ^{er} septembre 2006	Hôpitaux (puis maisons de retraite)	<ul style="list-style-type: none"> - recommandations de maîtrise des infections à <i>Clostridium difficile</i> - signalement - mesures de prévention et de gestion 	
Arrêté du 5 mai 2008 relatif au bilan annuel des activités de lutte contre les infections nosocomiales	Hôpital	<ul style="list-style-type: none"> - obligation de bilan annuel transmis aux autorités sanitaires - indicateur de structure et processus (indicateur ICALIN) 	<ul style="list-style-type: none"> - tableau de bord et indicateurs - contrôle par ARS
Circulaire du 26 août 2009 diffusant le programme national de prévention des infections nosocomiales 2009-2013	Hôpital	<ul style="list-style-type: none"> - programme d'actions - objectifs quantifiés à atteindre pour 2012 	<ul style="list-style-type: none"> - Futurs indicateurs tableau de bord - Evaluation prévue en 2013 - Contrats avec ARS
Loi de santé publique du 13 août 2004 (article L. 3114-6 du CSP)	Ville	Obligation pour tout professionnel de prévenir les infections associées aux soins (principe)	Contrôle / ARS
Evaluation			
Art. R. 6111-2 du CSP	Hôpital	obligation de bilan annuel et tableau de bord constitué d'indicateurs	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle / ARS - Diffusion publique d'indicateurs
Arrêté du 5 mars 2007 actualisé par l'arrêté du 5 mai 2008	Hôpital	Tableau de bord 1) bilan annuel d'activités de lutte contre les infections nosocomiales et de mesures pour le bon usage des antibiotiques 2) mode de calcul de l'indicateur ICATB.	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle / ARS - Diffusion publique d'indicateurs
Article L. 6113-3 du CSP Décisions et manuel de certification de la HAS	Hôpital	Obligation de certification portant sur la lutte contre les infections nosocomiales et le bon usage des antibiotiques	Certification comportant des pratiques exigibles prioritaires (V2010) et prenant en compte les indicateurs du tableau de bord
Décret et arrêté du 29 décembre 2009 (Art D. 6111-23 et suivants du CSP)	Hôpital	Obligation d'informer patients et public sur les résultats d'indicateurs de qualité et sécurité, dont ICATB	Contrôle par ARS Sanction financière (ARS)

⁸⁹ issu du décret du 6/12/1999 modifié (1^{er} texte de 1988 pour les hôpitaux publics)

En complément de ces thématiques, l'AFSSaPS a diffusé des recommandations concernant la publicité auprès des professionnels de santé⁹⁰, précisant les conditions de référence aux données d'activité *in vitro* et à l'impact sur les résistances.

Les recommandations de traitement, dans les différentes indications, sont élaborées et diffusées par l'AFSSaPS. Les recommandations préparées par les sociétés savantes pour l'antibioprophylaxie chirurgicale (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, SFAR) sont reconnues comme référentiel à utiliser et sont citées dans les textes officiels.

En ce qui concerne la formation des professionnels, il n'existe aucune exigence spécifique sur la résistance bactérienne et le bon usage des antibiotiques. Un seul document, le plan stratégique « infections associées aux soins » 2009-2013 diffusé par la circulaire du 19 août 2009, prévoit une formation facultative pour les médecins coordonnateurs des établissements d'hébergement de personnes âgées dépendantes.

D - Evaluation de la stratégie et bilan de la situation

Un premier bilan du plan national 2001-2005 pour préserver l'efficacité des antibiotiques a été dressé et diffusé avec le plan national 2007-2010 [Ministère chargé de la santé 2006].

Pour l'hôpital, la mise en place de l'indicateur ICATB du tableau de bord des infections nosocomiales permet, depuis 2008, un suivi des politiques hospitalières de bon usage des antibiotiques⁹¹.

Enfin, des rapports nationaux sur la résistance bactérienne aux antibiotiques sont régulièrement diffusés (InVS pour les rapports annuels du réseau de surveillance BMR-RAISIN et site de l'ONERBA), ainsi que sur les consommations d'antibiotiques en ville, et à l'hôpital par la CNAMTS, l'AFSSaPS, la DREES et le RAISIN depuis 2010 [Pépin 2006, Clerc 2008, AFSSaPS 2010, ATB-Raisin 2010].

E - Budget

Il n'y a pas eu de budget spécifique alloué pour la conduite du plan national. Des projets ont été financés ponctuellement. L'élaboration de recommandations est financée sur le budget propre de l'AFSSaPS ou de la HAS ; la mise en œuvre d'actions de bon usage à l'hôpital peut être valorisée par le biais des contrats d'objectifs et de moyens passés entre les hôpitaux et les autorités sanitaires régionales.

F - Campagnes d'information

Tous les ans depuis 2002 (sauf en 2009), la CNAMTS conduit une campagne d'information du public et diffuse des outils de communication et de formation (« mémo ») de traitement des principales pathologies aux médecins exerçant en secteur libéral. Elle a aussi été à l'origine, avec la DGS, de la généralisation des tests de diagnostic rapide des angines à Streptocoques (TDR) [Ministère chargé de la santé 2006].

⁹⁰ [http://www.afssaps.fr/Activites/Controle-de-la-publicite/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-des-professionnels/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-des-professionnels/Antibiotiques/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Activites/Controle-de-la-publicite/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-des-professionnels/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-des-professionnels/Antibiotiques/(language)/fre-FR)
⁹¹ Rapport du tableau de bord 2008 disponible sur le site du ministère : <http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/rapport2008.pdf>

G - Commentaires

Le cadre juridique relatif au bon usage des antibiotiques et à la maîtrise des résistances bactériennes est structuré, notamment pour l'hôpital et dans le domaine de la surveillance, traduisant la volonté de faciliter la mise en œuvre du programme national. Des précisions et recommandations de mise en œuvre des actions sont apportées par les circulaires et les recommandations des agences nationales et de la HAS.

Des évaluations et rapports sont régulièrement diffusés et portent sur des indicateurs de structures, de processus et de consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. Le dispositif d'évaluation est important pour les hôpitaux, à travers les contrats avec les ARS, la certification et, surtout, la diffusion publique d'indicateurs annuels. L'initiative et le suivi des actions en ville reposent sur la CNAMTS, qui organise les campagnes grand public, le retour d'information aux prescripteurs, la diffusion de supports d'information.

Ce suivi permet d'objectiver les progrès et lacunes et participe à la mobilisation des professionnels.

Le plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques est distinct du programme de lutte contre les infections associées aux soins et la résistance bactérienne, mais ces deux plans sont coordonnés et ont en commun le dispositif d'évaluation et de collecte et d'analyse des données de surveillance à l'hôpital. Il n'existe pas encore de programme national « sécurité des patients » mais de nombreuses initiatives locales et des expérimentations sont en cours, notamment le signalement des événements indésirables graves avec un circuit indépendant de celui des infections nosocomiales. Les plans successifs de lutte contre les infections nosocomiales insistent sur la coordination avec les autres champs de la gestion des risques et d'amélioration de la qualité des soins. Les textes d'application de la loi « Hôpital, patients, santé et territoires » devraient renforcer cette coordination à l'hôpital.

Enfin, la recherche en matière d'utilisation des antibiotiques, portant sur les aspects de santé publique et l'impact sur l'évolution des résistances bactériennes reste à renforcer, ainsi que cela a été souligné.

Section II : Allemagne

Au début des années 2000, l'Allemagne présentait une consommation d'antibiotiques parmi les plus faibles en Europe (13,5 DDJ/ 1000 habitants/jour en 1999, avec une moyenne des pays participants à 20), ainsi que des taux de résistance parmi les moins élevés en 2001 pour les SARM (17,5%) et *S. pneumoniae* de sensibilité réduite à la pénicilline (4%)⁹².

A - Le corpus normatif

Les lois fédérales sont complétées par des règlements fédéraux. Des recommandations nationales sont élaborées et diffusées par l'Institut national de santé publique Robert Koch (Robert Koch-institut : RKI). Les 16 régions (Länder) jouent aussi un rôle en matière de santé (organisation, promotion d'actions).

⁹² Rapport EARSS 2001 : http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20rapport%202001_tcm61-25026.pdf

B - Organisation nationale

1 - Stratégie

a. Fondements juridiques

La stratégie nationale et le plan d'actions pour lutter contre la résistance bactérienne ont fait l'objet d'un document, DART (Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie), adopté par le gouvernement fédéral en novembre 2008⁹³. Il s'agit d'une stratégie commune du ministère fédéral de la Santé, du ministère fédéral de la protection des consommateurs, de l'Alimentation et l'Agriculture et du ministère fédéral de l'Education et la Recherche. De nombreux acteurs ont été consultés pour l'élaboration de la version finale et sont donc associés, comme co-auteurs, dans le document final. L'élaboration collégiale du document et l'adoption de la stratégie se sont appuyés sur une évaluation de la situation et des besoins.

b. Champ d'application et contenu

La stratégie DART s'applique à la ville et à l'hôpital, à la médecine humaine et au secteur agro-alimentaire. Elle comporte 42 actions dans quatre domaines d'actions pour la période 2008-2013. Les acteurs sont identifiés et des dates cibles fixées pour la mise en œuvre effectives des mesures listées (ces mesures seront des indicateurs de la mise en œuvre de la stratégie) :

- systèmes de surveillance de la résistance aux anti-infectieux et de la consommation des antibiotiques,
- mesures de prévention et maîtrise pour réduire les résistances bactériennes,
- coopération et coordination,
- recherche et évaluation.

Des objectifs sont également fixés dans le domaine vétérinaire.

2 - Mécanisme intersectoriel de coordination : groupe de travail interministériel sur la résistance aux anti-infectieux

Un groupe de travail interministériel sur la résistance aux anti-infectieux (Interministerielle Arbeitsgruppen Antibiotika-resistenz), avec des sous groupes de travail, a été créé en 2008 par décision ministérielle. Ce groupe est animé par le ministère fédéral de la santé et son champ d'action couvre la ville et l'hôpital. Il comporte des représentants du secteur vétérinaire. Des représentants des patients sont intégrés aux groupes de travail. Ce groupe de travail coordonne ses actions avec la commission hygiène du RKI, en charge des infections associées aux soins.

3 - Rôle des institutions

- Ministère fédéral de la santé : il est en charge de la mise en œuvre et du suivi du plan d'action et de l'animation du groupe de travail.

⁹³ Version en anglais sur le site du ministère fédéral de la santé : <http://www.bmg.bund.de/SharedDocs/Standardartikel/DE/AZ/I/Glossar-Infektionskrankheiten/Antibiotika-Resistenzstrategie-engl,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Antibiotika-Resistenzstrategie-engl.pdf> ;
version en allemand : http://www.bmg.bund.de/cln_169/nn_1168248/SharedDocs/Downloads/DE/Standardartikel/I/Glossar-Infektionskrankheiten/Glossar-begriff-Infektionen__Strategie-Antibiotika-Resistenzen,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Glossar-begriff-Infektionen_Strategie-Antibiotika-Resistenzen.pdf

- Le RKI est l'institut scientifique de santé publique, en charge de la surveillance, de la détection et de l'identification des maladies infectieuses et autres risques pour la santé. Il a également une mission d'élaboration de stratégies de prévention. Il définit la liste et les critères de surveillance des infections nosocomiales et des microorganismes résistants aux anti-infectieux, en vertu de la loi sur la protection de la santé, prévention et contrôles des maladies transmissibles. Les divisions 13 et 14 du RKI sont en charge des infections nosocomiales, de l'hygiène hospitalière et des mesures de prévention des infections. Une « commission nationale hygiène hospitalière et prévention des infections » (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, KRINKO) est rattachée à ces divisions. Pour la mise en application du plan d'action DART, la création d'une unité dédiée au sein du RKI est prévue : centre de prévention et contrôle de la résistance aux anti-infectieux. En outre, une commission des thérapeutiques antibiotiques sera instituée pour l'élaboration de recommandations de traitement.
- Les Länder animent des réseaux régionaux de surveillance épidémiologique et de lutte contre les résistances bactériennes et reçoivent des fonds spécifiques du ministère fédéral pour le financement de ces actions⁹⁴.

C - Cadre juridique des actions

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Surveillance			
Loi fédérale de protection de la Santé, Section 23 (2000) Règlement 2009 (SARM)	Hôpitaux	- obligation de surveiller infections nosocomiales et microorganismes résistants aux anti-infectieux selon liste établie par l'institut R. Koch* - déclaration SARM isolés de LCR et sang (2009) ⁹⁵	Inspection par autorités de santé
Bon usage des antibiotiques			
-			
Prévention des infections associées aux soins			
Loi fédérale de protection de la Santé, Section 23 et 36 (2000)	Ville et hôpital	- obligation de respecter des règles d'hygiène pour tous les lieux de soins	Inspections par autorités de santé, pénalités financières
Evaluation			
Loi fédérale de protection de la Santé, Sections 36 et 73 (2000)		- évaluation du respect des règles d'hygiène par inspection (section 36) - pénalités financières (section 73)	Inspections par autorités de santé, pénalités financières

* Infections du site opératoire, septicémies associées aux cathéters, pneumopathies acquises sous ventilation, infections urinaires sur sonde, infections à SARM, PSRP, ERG, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter spp.*, *Serratia marcescens* résistants aux carbapénèmes, à la ciprofloxacine et l'amikacine, *P. aeruginosa* et *A. baumannii* résistants aux carbapénèmes, ciprofloxacine, amikacine, ceftazidime, piperacilline/tazobactam, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Candida spp.* et fluconazole.

⁹⁴ Réseaux régionaux pour la prévention et le contrôle de la résistance aux antibiotiques : http://www.rki.de/clin_169/nn_206122/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/BA__Maerz2009,templateId=aw,property=publicationFile.pdf/BA_Maerz2009.pdf (texte en allemand)

⁹⁵ Règlement 299/09 du 03.04.09 précisant les situations à notifier (texte en allemand) http://www.rki.de/clin_169/nn_205760/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger__ausgewaehlt/MRSA_A/MRSA__Bundesrat,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/MRSA_Bundesrat.pdf

Les données relatives à la consommation des antibiotiques en ville sont fournies par les organismes d'assurance maladie qui assurent aussi un retour aux médecins de ville⁹⁶. Des réseaux de surveillance volontaire existent pour les hôpitaux (SARI). La surveillance des bactéries résistantes aux antibiotiques (réseau ARS) repose sur des laboratoires volontaires pour adresser leurs données. Les incitations et le renforcement des réseaux régionaux de surveillance sont prévus dans la stratégie DART.

Des recommandations de traitement antibiotique sont élaborées par l'association des sociétés savantes de médecine (AWMF), mais non formellement approuvées par les autorités sanitaires. A l'avenir, la Commission des thérapeutiques antibiotiques du RKI sera chargée de l'élaboration de recommandations de traitement.

En matière de formation, il est prévu un programme sur la prévention des infections associées aux soins et le bon usage des antibiotiques à partir de 2010.

D - Evaluation de la stratégie et bilan de la situation

L'élaboration de la stratégie nationale s'est appuyée sur un bilan de la situation en Allemagne, exposée dans le document diffusé. Une évaluation de la mise en œuvre du plan d'action est prévue avec la fixation de dates cibles pour la réalisation de différentes mesures, le développement d'indicateurs de bon usage des antibiotiques et résistances bactériennes.

Dans le cadre du projet ABS international, en 2007, un questionnaire a été adressé à 400 hôpitaux dont 48 ont répondu, essentiellement des hôpitaux généraux, situés dans le Sud et l'Ouest du pays. Les scores estimés par les répondants étaient satisfaisants dans les domaines du diagnostic et de la surveillance des résistances et de la consommation des antibiotiques. De faibles scores concernaient la présence de professionnels formés et consacrant du temps au bon usage des antibiotiques [Kern 2008].

Un bilan des résistances bactériennes et des consommations antibiotiques est rassemblé dans le rapport Germap 2008⁹⁷, réalisé sous l'égide de l'office fédéral de la protection du consommateur et de la sécurité alimentaire, la société savante Paul Ehrlich (Paul-Ehrlich- Gesellschaft für Chemotherapie) et le centre des maladies infectieuses de Freiburg.

E - Budget

Il n'a pas été défini de budget spécifique pour la mise en œuvre du plan d'actions national.

F - Campagnes d'information

Il n'y a pas eu de campagne grand public menée en Allemagne.

⁹⁶ Cité dans le document DART voir note 89

⁹⁷ Germap 2008 sur le site de la société Paul Ehrlich : <http://www.p-e-g.org/econtext/germap2008>

G - Commentaires

Les activités de surveillance et de prévention des infections associées aux soins, dont les infections liées à des bactéries multirésistantes, ont été développées à partir d'hôpitaux volontaires participant à des réseaux professionnels, dans le cadre de projets de recherche ou de réseaux soutenus par les autorités régionales et/ou le RKI (KISS, SARI) [Meyer 2003, de With 2006b, Meyer 2006a, Meyer 2006b]. De même, la surveillance de la consommation des antibiotiques était réalisée dans un réseau d'hôpitaux volontaires. Parmi les objectifs du plan d'actions national figurent donc la compilation des données existantes et la coordination des réseaux (notamment pour harmoniser les méthodes de mesure). Le retour d'informations aux prescripteurs est un point développé, ainsi que l'évaluation. La stratégie et le programme d'actions devraient permettre de renforcer, d'officialiser et d'évaluer les mesures prises. Le bilan dressé souligne que de nombreuses actions pour limiter l'usage des antibiotiques avaient été engagées avec un objectif purement économique, limitant ainsi leur impact.

Section III : Angleterre

Lors de la mise en place des réseaux de surveillance européens, le Royaume-Uni présentait une consommation d'antibiotiques plus faible que la moyenne des pays participants (15 DDJ/ 1000 habitants/jour en 1999, avec une moyenne des pays participants à 20), ainsi que les taux de résistance les plus élevés en 2001 pour les *S. aureus* résistants à la méticilline (44%) mais seulement 6 à 7% de *S. pneumoniae* de sensibilité réduite à la pénicilline⁹⁸.

En matière de santé, les compétences sont déléguées aux nations (Angleterre, Ecosse, Irlande du Nord, Pays de Galles) depuis 2002. Seules les données précises de l'Angleterre, au sein du Royaume-Uni ont été recueillies. Elles s'appliquent aussi au Pays de Galles.

A - Le corpus normatif

Les lois (acts ou bills) sont complétées de textes réglementaires (regulation et Code of practice) émanant du secrétaire d'Etat à la Santé. Les circulaires et lettres professionnelles explicitent des aspects de la réglementation et de la politique générale et sont des documents clés de communication entre la direction du ministère en charge de la santé et les professionnels.

B - Organisation nationale

1 – Stratégie

a. Fondements juridiques

La stratégie et le plan d'actions anglais sont décrits dans le document guide du « Department of Health » : « UK antimicrobial resistance strategy and action plan » publié en juin 2000. Cette stratégie, qui engage le gouvernement, a été élaborée en réponse à la situation nationale et internationale soulignée dans des rapports et lors de conférences. Elaborée initialement pour trois ans avec l'objectif d'évoluer en fonction

⁹⁸ Rapport EARSS 2001 : http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20rapport%202001_tcm61-25026.pdf

des connaissances et des organisations, les grands axes de la stratégie sont toujours d'actualité. Certains des éléments de la stratégie sont d'ailleurs devenus des obligations légales avec l'adoption en 2006 du « Code of practice for the prevention and control of healthcare-associated infections associé au Health Act (repris en 2008 par le Health and social care Act et le « Code of practice » correspondant).

Les deux principaux objectifs sont de réduire au minimum la morbidité et la mortalité dues aux infections à bactéries résistantes aux antibiotiques et de préserver l'efficacité des agents antimicrobiens pour le traitement et la prévention des infections microbiennes chez l'homme et les animaux. Des objectifs chiffrés de réduction des bactériémies à SARM ont été fixés en 2004 – réduction de 50% entre 2004 et 2008⁹⁹ – puis fin 2009¹⁰⁰.

b. Champ d'application et contenu

La stratégie comporte des actions pour la ville et l'hôpital, la résistance aux antibiotiques et la prévention des infections, le secteur de la santé humaine et celui de la santé animale.

Huit axes de travail sont listés, avec un plan d'action détaillé dans chacun des domaines :

- l'implication et la responsabilisation de chaque acteur,
- la surveillance,
- un usage rationnel des anti-infectieux en santé humaine, en santé animale et dans les autres domaines tels l'agriculture et l'horticulture,
- la prévention des infections,
- le développement des technologies d'information,
- la recherche.

Le Ministère de la Santé (Department of Health) est responsable de la coordination et du suivi, avec les acteurs du champ de la santé (autorités sanitaires, professionnels de santé), dans le champ de l'agro-alimentaire et de l'élevage mais aussi l'industrie, l'éducation, les associations d'usagers du système de santé et la population générale.

2 – Mécanisme intersectoriel de coordination : Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection

a. Fondements juridiques

Le comité national sur la résistance microbienne et les infections associées aux soins - Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection (ARHAI) – a été installé en avril 2007, succédant au précédent comité SACAR qui couvrait lui aussi les deux champs depuis 2000. Le comité a été créé par décision ministérielle sur la base législative du National Health Service Act, section 2 qui prévoit la création de comités pour conseiller l'action du ministère dans le domaine de la santé.

⁹⁹ Letter from John Bacon, DH Director for Health and Social Care Delivery, and Christine Beasley, Chief Nursing Officer, Gateway ref. 4104, Healthcare Associated Infection and Hospital Cleanliness, 5 November 2004, citée dans la lettre professionnelle du Chief medical officer de 2005, voir paragraphe C.

¹⁰⁰ Nouveaux objectifs de réduction personnalisés : http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_109951

b. Champ d'application et missions

Le comité national est compétent pour la ville et l'hôpital : il comporte des praticiens de tous les milieux de soins, des représentants des ministères de l'Environnement, alimentation et affaires rurales, de la santé, agences de l'alimentation, des produits de santé et de la santé publique, de la « care quality commission », des directions ministérielles en charge de la santé d'Ecosse, Irlande du Nord et Pays de Galles. Les axes de travail couvrent la surveillance, l'organisation, la formation, les campagnes grand public.

Un représentant des patients siège au comité dont les comptes-rendus de réunions et rapports annuels sont accessibles au public sur internet.

Sa mission est de fournir au gouvernement des avis pratiques et scientifiques sur les stratégies de réduction des IAS et de préservation de l'efficacité des antibiotiques pour le traitement et la prévention des infections chez l'homme et l'animal. Le comité tient compte des travaux d'autres groupes d'experts en matière de santé humaine et animale. Il produit des avis sur les problèmes d'actualité et émergents, les priorités de surveillance, les stratégies à long terme, les axes de recherche prioritaires.

Compte tenu de la délégation de la gestion de la santé aux nations, Ecosse et Irlande du Nord ont développé des comités et stratégies spécifiques mais reprenant les axes de travail de SACAR/ARHAI.

3 – Rôle des institutions

- Le Ministère de la santé ou département de la Santé (Department of Health), comporte une unité « maladies infectieuses et produits sanguins » qui assure la supervision de la mise en œuvre de la stratégie nationale. Les lettres professionnelles du « Chief medical officer » (directeur général de la santé) et du directeur général de la pharmacie précisent des aspects pratiques de mise en œuvre et peuvent fixer des objectifs de résultats.
- L'agence du médicament et des produits de santé (Medicines and Healthcare products regulatory agency, MHRA) délivre les autorisations de mise sur le marché et définit le statut des médicaments en accord avec les directives européennes. La MHRA peut procéder au reclassement des médicaments, comme ce fut le cas en 2008 avec le changement de statut de l'azithromycine de médicament à prescription obligatoire en médicament « pharmacie », donnant la possibilité d'obtenir sans prescription médicale un traitement dans l'indication d'infection à Chlamydia, le pharmacien devant s'assurer avant la dispensation que le patient dispose d'un diagnostic biologique¹⁰¹.
- L'agence de protection de la santé (Health Protection Agency, HPA) assure le secrétariat du comité national, collecte, analyse et publie les données de surveillance, et, avec ses unités régionales conseil et expertise, coordination d'investigation d'événements particuliers et épidémies, laboratoires experts pour le type de *C. difficile*, de SARM.
- La « Care quality commission » est une autorité chargée de vérifier la conformité du fonctionnement des structures de santé aux exigences en termes d'hygiène et, plus largement, de sécurité des soins. Elle réalise des inspections, s'assure du

¹⁰¹ Communiqué de presse sur le site de l'agence Medicines and Healthcare products Regulatory Agency : <http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON023105>

suivi, de l'évaluation et de l'accompagnement des actions d'amélioration. Elle peut imposer des mises en demeure, des sanctions financières et suspendre les autorisations de délivrer des soins.

- L'agence nationale de sécurité du patient, National Patient Safety Agency, anime la stratégie d'amélioration et de sécurisation des soins en diffusant les outils et informations nécessaires. Elle gère le système de déclaration des événements indésirables et d'apprentissage à partir de ceux-ci et anime la campagne d'hygiène des mains.
- Le National Health Service administre les structures de santé, des cabinets de soins de ville aux hôpitaux, via dix autorités locales (strategic health authorities, SHA).

C - Cadre juridique des actions

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Surveillance			
Loi et règlement : Health and social care Act 2008 : Code of Practice for the prevention and control of Healthcare Associated Infections (critère 8I notamment)	Hôpital	Déclaration obligatoire de <i>C. difficile</i> , bactériémies à <i>S. aureus</i> dont SARM, à ERG...	Contrôle par autorités de santé (Care Quality Commission) Vérification annuelle, inspection, Diffusion publique des résultats
Lettre professionnelle du « Chief Medical Officer » 2003	Hôpital	surveillance des IAS	
Lettres professionnelles du « Chief Medical Officer » en 2005 et 2007	Hôpital	2005 : surveillance des bactériémies à SARM 2007 : surveillance des infections à <i>C. difficile</i> .	Indicateurs publics : nombre de bactériémies à SARM (objectif : réduction de 50% entre 2004 et 2008)
Bon usage des antibiotiques			
Lettre professionnelle du directeur général de la Pharmacie, 2003	Hôpital	Développement de la pharmacie clinique pour promouvoir le bon usage des antibiotiques	Incitation financière : 12 millions £ en 2003
Bonnes pratiques pour la prescription des antibiotiques, programme "clean-safe care", 2007 ¹⁰²	Hôpital	Organisation locale pour la mise en place de la stratégie, la prescription et l'évaluation (passage à la voie orale, utilisation de spectre étroit...)	

¹⁰² Department of Health. Antimicrobial prescribing a summary of best practice (projet, mars 2010).
http://www.clean-safe-care.nhs.uk/Documents/Document_High_Impact_Intervention_Antimicrobial_Prescribing_Draft_March2010.pdf :

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Bon usage des antibiotiques (suite)			
<p>Health and social care Act 2008 : Code of practice for the prevention and control of healthcare associated infections' Duty 10j (2006) et 8k (2008)</p> <p>Recommandations du comité d'experts SACAR, 2007 : « antimicrobial framework »</p>	Hôpital	<p>Prescription des anti-infectieux : recommandations locales et organisation pour le bon usage (« antimicrobial framework » [SACAR 2007])</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recommandations locales de traitement et règles générales d'utilisation des antibiotiques - Formulaire et liste d'antibiotiques à dispensation contrôlée - "expert antimicrobial group" : travail en lien avec comité du médicament et prévention des IAS - responsabilités claires et travail quotidien pluridisciplinaire - suivi de la consommation en DDJ/ 1000 JH, - audits de pratiques, enquêtes de prévalence - formation continue 	<p>Tool-kit pour auto-évaluation en cours de développement</p> <p>Contrôle par Autorités de santé (Care Quality Commission)</p> <p>Vérification annuelle, inspection, Diffusion publique des résultats</p>
Prévention des infections associées aux soins			
<p>Health and social care Act 2008 – Regulation 2009 (n°660§5)</p>	Ville et hôpital : structures de soins enregistrées	<p>Evaluation des risques, prévention, détection, traitement, maîtrise des infections, entretien des locaux et équipements</p> <p>Précautions standard et autres</p>	<p>Care Quality Commission : enregistrement de toutes les structures de soins. 1 visite par an (court séjour) en cas de non respect : mise en demeure jusqu'à suspension d'activité et avis publié</p> <p>Sanction financière en cas de non respect : amende jusqu'à 50000 £</p>
<p>The Health and social care Act 2008 : Code of practice on the prevention and control of healthcare associated infections (2009, Department of Health)</p>	Hôpital, centres de soins (primary care trusts)	<p>signalement et surveillance, désinfection, investigation épidémies, information des patients, recommandations de prescription des anti-infectieux) (8k).</p>	<p>Care Quality Commission: notification, suspension d'activité, retrait d'autorisation, sanctions financières</p> <p>Publication des performances : prévention des infections *</p>
<p>Guide pratique, Department of Health, 31 décembre 2008</p>	Hôpital	<p>Obligation de dépistage du SARM et décolonisation</p>	
Evaluation			
<p>Health and social care Act 2008 Regulation 2009-660</p>	Lieux de soins	<p>- conformité aux critères de bon usage des antibiotiques et de prévention des infections</p>	<p>Autorisation, contrôle annuel</p> <p>Indicateurs publics</p>

*site internet de la Care Quality Commission

La surveillance des prescriptions antibiotiques en ville fait partie des missions de l'administration de la santé : NHS- business services (anciennement Prescription Pricing Authority - PPA). Des études sont régulièrement conduites (Prescribing Analysis and Cost, PACT) pour collecter des données de prescription de médecins généralistes dispensées par les pharmacies de ville. Les informations, régulièrement actualisées, sont accessibles aux professionnels de santé et utilisées à des fins de suivi et comparaison¹⁰³.

Les recommandations de traitement sont élaborées selon des règles reconnues internationalement par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Les recommandations du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) sont aussi reconnues dans l'ensemble du Royaume-Uni.

La formation sur le bon usage des antibiotiques ou les résistances bactériennes n'est pas obligatoire. De nombreux outils de formation, support documentaires ou des exercices sont proposés sur les sites des agences et autorités sanitaires, et notamment des outils de formation en ligne¹⁰⁴.

D - Evaluation de la stratégie et bilan de la situation

La stratégie de 2000 ne prévoyait pas d'indicateurs de suivi, mais des objectifs ont été fixés par le département de la santé pour les bactériémies à SARM en 2004 puis, les objectifs ayant été atteints et dépassés, de nouveaux objectifs de réduction ont été définis fin 2009¹⁰⁵. Un rapport du Bureau national d'audit, dont la mission est de vérifier et d'auditer les comptes du gouvernement et de transmettre des rapports au Parlement, a concerné en 2009 les actions de réduction des infections associées aux soins¹⁰⁶. Ce travail visait à évaluer l'efficacité des actions développées et l'atteinte de l'objectif de réduction des bactériémies à SARM de 50% entre 2004 et 2008 (la réduction a été de 57%). Ce rapport cite les progrès et les valorise en termes de coûts évités (141 à 263 millions de £ en traitement) par rapport aux investissements estimés à 120 millions de £ (57 pour les équipes de prévention des infections, 63 millions pour le programme d'amélioration du nettoyage et de propreté). Il souligne, en contraste, le peu de progrès en matière d'information disponible sur les prescriptions antibiotiques du fait de délais liés à l'informatisation des prescriptions.

E - Budget

En dehors du budget de 12 millions de livres pour le projet « pharmacy initiative » au début des années 2000, il n'y a pas eu de budget identifié spécifiquement.

¹⁰³ Site du National Prescribing centre : <http://www.npc.co.uk/policy/prescribing/usage.htm>

¹⁰⁴ NHS e-learning (<http://www.corelearningunit.nhs.uk/SignIn.aspx>), <http://www.pause-online.org.uk>

¹⁰⁵ Department of Health. MRSA objective for 2010-11.

http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_109951

¹⁰⁶ National audit office. Reducing healthcare-associated infections in hospitals in England, June 2009. (Report)

<http://www.nao.org.uk/iodoc.ashx?docId=C1A1FF01-336F-494E-8C96-23FA9BF8C0DC&version=-1>

F - Campagnes d'information

Chaque année depuis 1999, une campagne de sensibilisation du grand public est conduite¹⁰⁷.

G - Commentaires

L'Angleterre a élaboré un système d'évaluation, de contrôle et de sanction très développé pour l'hôpital : visites annuelles de la Care Quality Commission vérifiant la conformité au « code of practice », recueil de données d'autoévaluation et publication des résultats. Le nombre de pharmaciens hospitaliers spécialisés en antibiotiques augmente et il en est attendu une amélioration de l'utilisation des antibiotiques et des résultats.

La stratégie, les actions menées, le système d'évaluation et sanction est commun pour le bon usage des antibiotiques, la prévention des résistances bactériennes et la prévention des infections associées aux soins. Les outils et concepts d'analyse et d'évaluation sont intégrés dans une démarche globale de sécurité des patients (patient safety). Ainsi, des outils d'analyse des causes sont à utiliser par les établissements de santé pour les cas de d'infection à *C. difficile* et de bactériémie à SARM qui sont à « déclaration obligatoire ».

Les perspectives de progrès en matière d'usage rationnel des antibiotiques reposent sur le développement d'un système d'information pour obtenir de meilleures données sur les prescriptions en particulier pour le secteur hospitalier.

Pour la ville, les actions reposent essentiellement sur les campagnes de sensibilisation [MacNulty 2007, MacNulty 2010]. Le changement de statut de « prescription only medicine » à « pharmacy medicine » de l'azithromycine sera à suivre et évaluer, de même que l'extension de ce dispositif : des demandes similaires de changement de statut sont à l'étude par la MHRA pour le triméthoprime et la nitrofurantoïne en traitement des infections urinaires non compliquées.

Section IV : Autriche

Au début des années 2000, l'Autriche enregistrait une consommation d'antibiotiques parmi les plus faibles (13 DDJ/ 1000 habitants/jour en 1999, avec une moyenne des pays participants à 20), ainsi que des taux de résistance faibles en 2001 pour les *S. aureus* résistants à la méticilline (8%) et 4% de *S. pneumoniae* de sensibilité réduite à la pénicilline¹⁰⁸.

A - Le corpus normatif

Des lois fédérales fixent des exigences générales pour les médicaments (vente et publicité) et la prévention des infections nosocomiales.

¹⁰⁷ Accès aux documents de la campagne :

http://www.dh.gov.uk/en/PublicHealth/Patientsafety/Antibioticresistance/DH_082512

¹⁰⁸ Rapport EARSS 2001 : http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20rapport%202001_tcm61-25026.pdf

B - Organisation nationale

Une stratégie nationale et un plan d'actions étaient en préparation en 2008-2009.

Un groupe de travail a été mis en place par le Ministère de la Santé en 2002, intitulé « mécanisme intersectoriel pour un usage prudent des antibiotiques en médecine humaine » (Intersektorieller Koordinationsmechanismus zur umsichtigen Verwendung von antimikrobiellen Mitteln in der Humanmedizin) en référence à la recommandation 2002/77/CE. S'agissant d'un groupe de travail interne, aucun texte officiel de sa création n'est disponible. Les réponses au questionnaire analysé pour la Commission européenne indiquaient la participation de représentants des patients dans les groupes de travail et un lien avec le domaine vétérinaire.

Le Ministère de la santé est en charge de la surveillance, de la diffusion de recommandations, de la communication.

Au niveau national, les professionnels et institutions se sont associés à un consultant pour mettre en œuvre le projet ABS [Allerberger 2008]. Les travaux du groupe ABS sont sponsorisés par plusieurs firmes pharmaceutiques¹⁰⁹. Le travail réalisé dans ce cadre depuis de nombreuses années a été utilisé pour la préparation de la stratégie nationale.

L'Université de Vienne abrite un centre de santé publique, identifié auprès de l'ECDC comme ressource pour les avis scientifiques. Il existe un centre national de référence pour les infections nosocomiales et la résistance bactérienne (avec deux laboratoires : l'un à Vienne et l'autre à Linz).

C - Cadre juridique des actions

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Surveillance			
-			
Bon usage des antibiotiques			
-*			
Prévention des infections			
Loi fédérale sur les hôpitaux ¹¹⁰ (§8a)	Hôpital	- personnel qualifié, temps fonction de la taille de l'hôpital - programme de travail : missions de surveillance, prévention	
Evaluation			
-			

* La loi fédérale sur les hôpitaux (§ 19a Arzneimittelkommission) impose la création d'une commission du médicament chargée d'établir une liste de médicaments disponibles ainsi que des recommandations de bon usage. Le bon usage des antibiotiques est donc envisagé dans ce cadre.

La surveillance de la consommation antibiotiques et des résistances bactériennes repose sur le volontariat, et la participation aux réseaux EARSS et ESAC. 95% des lits hospitaliers sont couverts par les 40 laboratoires qui participent à EARSS et environ

¹⁰⁹ Site internet de ABSgroup : <http://www.abs-group.at/index.php?id=1221>

¹¹⁰ Loi fédérale sur les hôpitaux : Bundesgesetz über Krankenanstalten und Kuranstalten (KAKuG) http://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsPresse_1_0_0a.nsf/webPages/1A9DC492C71C11D7C12574CC0040017F?OpenDocument

90% de la population générale. Les données de consommation antibiotiques en ambulatoire sont fournies par la principale association des organismes de sécurité sociale.

Des formations sont proposées par la plateforme ABS aux professionnels volontaires.

Il n'existe pas de recommandations nationales de traitement approuvées par les autorités sanitaires.

D - Evaluation de la stratégie et bilan de la situation

Dans le cadre de l'adoption d'une stratégie nationale, des indicateurs de suivi sont prévus : suivi de la résistance via EARSS, de la consommation d'antibiotiques en ville, surveillance des infections nosocomiales. Il a également été défini un objectif de réduction de la consommation des fluoroquinolones de 30% sur 4 ans. Fin 2009, l'accord du ministère n'avait pas encore été obtenu pour la stratégie, les objectifs et le financement.

Dans l'enquête ABS portant sur les stratégies développées dans les hôpitaux pour le bon usage des antibiotiques, les 80 hôpitaux ayant répondu avaient des scores faibles en matière de disponibilité du référent antibiotiques. Les scores autrichiens étaient plus faibles que la moyenne internationale dans cette étude [Burgman 2008].

Un rapport sur les résistances bactériennes est publié chaque année : Rapport AURES (Austrian RESistance report) [Strauss 2007] sur le site du ministère de la santé¹¹¹. Il comporte les données de EARSS, ESAC et des données vétérinaires. L'analyse de ces mêmes données sur une période de 10 ans a fait l'objet d'une publication ; celle-ci montrait la relative stabilité des consommations de ville avec, toutefois, une évolution vers une plus grande proportion d'antibiotiques à large spectre, notamment des fluoroquinolones qui pourrait être à l'origine de l'augmentation de résistance de *E. coli* aux fluoroquinolones [Metz-Gercek 2009].

E - Budget

Il n'y a pas de budget spécifique identifié pour les actions de promotion du bon usage des antibiotiques.

F - Campagnes d'information

Il n'a pas été organisé de véritable campagne grand public. Des actions ont été conduites pour l'EAAD 2008 (conférences, communications).

G - Commentaires

La stratégie et le dispositif national d'usage prudent des antibiotiques et de prévention des résistances bactériennes étaient en préparation en 2009. Les professionnels autrichiens impliqués ont participé à des projets de recherche européens, que ce soit

¹¹¹ Resistenzbericht Österreich AURES 2008 : http://www.bmg.gv.at/cms/site/attachments/3/5/6/CH0742/CMS1203598507001/aures_2008_101109_zur_veroeffentlichung.pdf

dans le domaine de la surveillance (ESAC, EARSS) ou dans le domaine des stratégies hospitalières à travers le projet ABS-international. Ce projet, développé à partir d'un groupe de travail autrichien, a visé à développer une culture d'usage prudent des antibiotiques, optimiser les traitements prophylactiques et curatifs, réduire les résistances et les coûts. La plateforme ABS, animée par un cabinet de consultant privé et financé en partie par l'industrie pharmaceutique, organise des formations, des audits, et propose un soutien pour la participation aux projets de recherche européens.

Section V : Belgique

Au début des années 2000, la Belgique présentait une consommation d'antibiotiques très élevée, au quatrième rang après la France, la Grèce et le Luxembourg (26 DDJ/1000 habitants/jour en 1999, avec une moyenne des pays participants à 20), ainsi que des taux de résistance parmi les plus élevés en 2001-2002 pour les *S. aureus* résistants à la méticilline (23-28%) et *S. pneumoniae* de sensibilité réduite à la pénicilline (13 à 14%)¹¹².

A - Le corpus normatif

Les dispositions d'application des lois sont des arrêtés royaux ou ministériels. Les normes de droit fédéral sont appelées lois, alors que celles des trois Communautés – flamande, française et germanophone – et des Régions flamande et wallonne sont appelées décrets.

B - Organisation nationale

1- Stratégie

a. Fondements juridiques

La stratégie belge est décrite dans des documents élaborés par le mécanisme intersectoriel : Commission de coordination de la politique antibiotique ou BAPCOC pour Belgian Antibiotic policy coordination committee. Le secrétariat de cette commission est intégré au service public fédéral de santé publique (la dénomination « service public fédéral » a remplacé celle de ministère au début des années 2000).

b. Champ d'application et contenu

La stratégie d'action concerne la ville et hôpital, la santé humaine et animale, le bon usage des antibiotiques et la prévention des infections nosocomiales.

La BAPCOC a établi un premier plan stratégique 2003-2008. A partir du bilan de cette première phase, les axes de travail 2007-2011 ont été exposés dans une note de politique générale¹¹³ :

- Médecine hospitalière : soutien des groupes de gestion de l'antibiothérapie, inclusion de leur existence dans les normes d'agrément des hôpitaux, formation

¹¹² Rapport EARSS 2001 : http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20rapport%202001_tcm61-25026.pdf

¹¹³ BAPCOC. Note de politique générale 2007-2011

https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/PAGE/INTERNET_PG/HOMEPAGE_MENU/MIJNGEZONDHEID1_MENU/SESOIGNER1_MENU/BONUSAGE1_MENU/ANTIBIOTIQUES1_MENU/BAPCOC9_MENU/PUBLICATIES73_HIDE/PUBLICATIES73_DOCS/BELEIDSNOTA%202007-2011%20FINAL%20FR.PDF

- surveillance des consommations, évaluation, surveillance nationale de bactéries résistantes
- Hygiène hospitalière : soutien de la politique d'hygiène hospitalière, notamment hygiène dans les blocs opératoires, renforcement de l'hygiène des hôpitaux psychiatriques et gériatriques, dans les centres d'hébergement et de soins ; campagnes d'hygiène des mains et études de prévalence, mise en place d'indicateurs de qualité.
 - Pratique ambulatoire : recommandations de pratique clinique
 - Sensibilisation : campagnes annuelles et participation à l'European Antibiotic Awareness Day
 - Médecine vétérinaire : mise en place d'une surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes, formulation de recommandations et proposition d'études, en priorité concernant les SARM associés à l'élevage (MedVet Task Force créée fin 2007 au sein de la BAPCOC).

Le plan stratégique 2003-2008 comportait, outre ces mêmes axes de travail, des projets spécifiques : reconnaître les titres professionnels de microbiologiste médical et d'infectiologue, et élaborer les programmes de formation associés.

2- Mécanisme intersectoriel de coordination : Commission de coordination de la politique antibiotique BAPCOC

a. Fondements juridiques

La Commission de coordination de la politique antibiotique, BAPCOC, a été créée par arrêté royal du 26 avril 1999.

b. Champ d'application et missions

BAPCOC concerne la ville et hôpital, la médecine humaine et vétérinaire. Les missions de BAPCOC recouvrent :

- la collecte et diffusion d'informations sur la consommation d'antibiotiques et les résistances bactériennes,
- la formation et la sensibilisation,
- la formulation de recommandations concernant la détection des résistances, les traitements, l'application de recommandations internationales,
- la recherche.

La commission est composée de professionnels et de représentant des institutions, en santé humaine et animale, de représentants du Conseil d'Hygiène et d'instances en charge du bon usage du médicament.

Cinq groupes de travail ont été mis en place, (cf plus haut les axes de travail) dont un sur l'hygiène hospitalière, reposant sur la plateforme fédérale d'hygiène hospitalière, justifié par le fait que la promotion de l'hygiène, en réduisant les infections, réduit la consommation des antibiotiques (pratique ambulatoire, médecine hospitalière, sensibilisation, plateforme d'hygiène, médecine vétérinaire et une cellule technique d'épidémiologie).

La commission BAPCOC contribue activement aux projets de recherche européens (ABS international, ESAC, Grace, e-Bug).

3- Rôle des institutions

- Le service public fédéral (SPF) Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement (ex-Ministère www.health.fgov.be). Il assure le secrétariat du BAPCOC.
- L'Institut scientifique de santé publique (ISP) est un établissement scientifique de l'Etat fédéral belge. Il fournit de l'expertise et des prestations de service public dans le domaine de la santé publique, des rapports de surveillance sur les résistances bactériennes, les infections nosocomiales, les antibiotiques (www.iph.fgov.be et www.nsih.be).
- L'institut national d'assurance maladie et invalidité (INAMI) finance une partie des activités de BAPCOC, notamment la campagne de sensibilisation/information du grand public ainsi que l'élaboration de recommandations de traitement¹¹⁴. De plus, l'INAMI développe un programme d'actions vers les médecins de ville, à travers le Service d'évaluation et de contrôle médicaux (SECM), qui a des missions d'information et d'évaluation des pratiques, en analysant l'utilisation des prestations de santé. Par exemple, en janvier 2010, plus de 9000 généralistes et 76 maisons médicales ont reçu une information individualisée concernant leur comportement de prescription d'antibiotiques pour l'année 2007, avec un rappel des trois informations précédentes en matière de prescription d'antibiotiques entre 2003 et 2006¹¹⁵. Enfin, l'INAMI a alloué un budget complémentaire aux maisons de retraite pour promouvoir l'utilisation de produits pour l'hygiène des mains.

C - Cadre juridique des actions

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Surveillance			
Arrêté royal du 12 février 2008 modifiant l'arrêté royal du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée	Hôpital	Surveillance de la consommation des antibiotiques ¹¹⁶ et des résistances bactériennes : mission du groupe de gestion de l'antibiothérapie	Evaluation : rapport annuel transmis à la BAPCOC
Arrêté royal 19/06/07 : financement (article 13) et surveillance	Tous les hôpitaux généraux, hors services spécialisés	<ul style="list-style-type: none"> - surveillance de <i>S. aureus</i> résistant à la méthicilline selon le protocole national - et, au choix : surveillance d'infections nosocomiales (pneumonies, bactériémies, ISO au choix) ou surveillance des Enterobacteriaceae multi-résistants - surveillance d'indicateurs de qualité relatifs à la politique d'hygiène hospitalière 	Financement forfaitaire : 9629,90 € prévu par l'arrêté (- 8008,40€ reversés à l'ISP) sous réserve de transmission des données à l'ISP

¹¹⁴ <http://www.inami.fgov.be/care/fr/doctors/promotion-quality/guidelines-antibiotics/index.htm>

¹¹⁵ Voir le site de INAMI : <http://www.inami.fgov.be/news/fr/press/pdf/press20100127.pdf>

<http://www.inami.fgov.be/care/fr/doctors/promotion-quality/feedbacks/feedback-antibiotics/index.htm>

¹¹⁶ Un outil de recueil pour les hôpitaux est disponible à : http://www.nsih.be/surv_gm/download_fr.asp

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Bon usage des antibiotiques			
Arrêté royal du 12 février 2008 modifiant l'arrêté royal du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée (fait suite à AR du 25/04/02 et AR du 10/11/2006 : montée en charge du dispositif)	Hôpital	Groupe de gestion pluridisciplinaire de l'antibiothérapie : composition, missions : formulaire, recommandations locales, politique antibiotique, formation, évaluation, surveillance des consommations et des résistances rapport annuel ; Délégué à la gestion de l'antibiothérapie : description de ses compétences : médecin ou pharmacien avec formation adaptée	Evaluation : rapport annuel transmis à la BAPCOO
Arrêté royal du 19 Juin 2007 : financement du délégué à la gestion de l'antibiothérapie (article 19)	Hôpitaux (sauf hôpitaux spécialisés < 150 lits)	Financement des délégués à la gestion de l'antibiothérapie (cf montée en charge : 2002, extension 2006 puis généralisation 2007-2008)	Financement fonction du nombre de lits et de l'activité
Prévention des infections associées aux soins			
Arrêté royal du 26/04/07 : fixation des normes auxquelles les hôpitaux doivent répondre ¹¹⁷	Hôpitaux	<ul style="list-style-type: none"> - équipe d'hygiène comportant au moins un médecin et un infirmier, formés - implication du médecin chef et du chef du département infirmier - missions de l'équipe d'hygiène (prévention, surveillance, prévention des épidémies, suivi des travaux, des achats, des activités de bloc, rapport annuel et plan d'action) - comité d'hygiène hospitalière : composition, missions dont la coordination des contrôles de stérilisation de gestion des antibiotiques 	<p>Contrôle par ministère de la santé</p> <p>Arrêté royal 19/06/07 : financement (article 13) de l'équipe d'hygiène adapté aux nombre de lits et à l'activité des hôpitaux, avec pour les hôp de plus de 150 lits au moins 1 IDE et 0,5 ETP médecin</p>
Arrêté royal 19/06/07 : financement (article 13) et surveillance	Hôpitaux (sauf hôpitaux spécialisés < 150 lits)	<ul style="list-style-type: none"> - surveillance des infections nosocomiales (SARM + <i>C. difficile</i> + 1 autre au choix) - suivi d'indicateurs de qualité 	Financement forfaitaire : 9629,90 € prévu par l'arrêté (- 8008,40€ reversés à l'ISP) sous réserve de transmission des données à l'ISP

¹¹⁷ dès 1963 : accréditation des hôpitaux, 1974, principes de prévention des IN dans les hôpitaux, 1985 : organisation des comités d'hygiène, 1988 : responsabilité du comité et de l'équipe d'hygiène, 1997 : incitatifs pour la surveillance, 1998, en Flandres, signalement obligatoire de certaines IN comme indicateurs de qualité [Gordts B, présentation à l'occasion de la conférence Européenne tenue à Prague en Avril 2009]

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Evaluation			
Arrêté royal 19/06/07 : financement (article 13)	Hôpitaux (sauf hôpitaux spécialisés < 150 lits)	- surveillance - suivi d'indicateurs	- financement - Incitation : recueil et analyse des données par ISP qui assure un feed-back ¹¹⁸ - Contrôle par autorités sanitaires
Arrêté royal du 12 Février 2008	Hôpitaux (sauf hôpitaux spécialisés < 150 lits)	Transmission des bilans d'activité des groupes de gestion de l'antibiothérapie au BAPCOC	

Les données de consommation d'antibiotiques en ville sont fournies par l'Assurance Maladie qui a un programme d'actions développé vers les médecins de ville.

Des recommandations de traitement sont élaborées par BAPCOC et diffusées par le ministère de la santé pour l'hôpital et la communauté, notamment le Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire.

D - Evaluation de la stratégie et bilan de la situation

L'évaluation concerne la mise en œuvre de la stratégie ainsi que l'évolution des données de résistance et de consommation.

Dans le questionnaire adressé à la Commission européenne, des indicateurs de suivi de la stratégie étaient cités :

- indicateurs de structure : référent antibiotique, équipe de gestion de l'antibiothérapie, outils éducatifs ou restrictifs, recommandations,
- indicateurs de processus : observance des recommandations de diagnostic et traitement,
- indicateurs de résultats : consommation antibiotique et résistances.

Ainsi, la note de politique générale 2007-2011 de la BAPCOC dresse le bilan des actions menées dans le cadre de la stratégie nationale et comporte un chapitre « réalisations et résultats »¹¹⁹.

Les données de l'INAMI montraient une réduction des consommations d'antibiotiques de 24% entre 1999 et 2004 en nombre de conditionnements pour 1000 personnes par jour (baisse de 32% entre 2000 et 2006). Il a été constaté, en outre, une amélioration qualitative de l'utilisation des antibiotiques : moins d'antibiotiques à large spectre et plus d'antibiotiques à spectre étroit, illustrée par la réduction de la consommation d'amoxicilline-acide clavulanique au profit de l'amoxicilline.

¹¹⁸ L'Institut scientifique de Santé publique - Louis Pasteur communique à chaque hôpital un feedback qui contient l'analyse de données individuelles et de données nationales. Il fournit également tous les six mois au Ministre de la santé, un rapport reprenant les données nationales ainsi que les avis ou recommandations en la matière.

¹¹⁹ BAPCOC. Note de politique générale 2007-2011.
<http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Care/Properuse/Antibiotics/BAPCOC/index.htm>

En matière de résistance bactérienne, il est noté une amélioration de la situation pour le pneumocoque (sensibilité à la pénicilline G, érythromycine et tétracycline) ; à l'hôpital, l'incidence des infections à *S. aureus* résistants à la méticilline a diminué.

En matière d'indicateurs de structures et processus, la situation en 2007 des groupes de gestion de l'antibiothérapie dans les hôpitaux a fait l'objet d'un rapport national en 2009¹²⁰ puis d'une publication en 2010, soulignant la large implantation des actions telles la diffusion de formulaires, la surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes, la diffusion de recommandations de prescription. Les actions qualifiées de « restrictives » (prescription à durée limitée et prescription spécifique) étaient en place dans moins de la moitié des hôpitaux. Cette évaluation montrait aussi que les hôpitaux ayant bénéficié d'un financement en 2002 ou 2006 étaient plus avancés que les autres [Struelens 2008, Van Gastel 2010].

E - Budget

Le budget consacré aux actions visant le bon usage des antibiotiques fait l'objet d'un chiffrage défini par les arrêtés royaux relatifs au financement pour les hôpitaux : en 2006, 1 926 108 euros ont été affectés aux délégués à la gestion de l'antibiothérapie¹²¹, 3 609 208 euros pour 2007-2008 en base annuelle¹²². Le budget destiné aux autres activités a pu être évalué [Goossens 2008] : campagnes antibiotiques : 400 k€, guidelines 25 k€ et 100 k€ pour l'élaboration et la diffusion en libéral, surveillance 100 k€, équipes d'hygiène et lutte contre les infections nosocomiales : 3,4 millions €, campagne hygiène des mains 125 k€. Par ailleurs, un budget de 6,8 millions d'euros a été réparti en 2007 entre les hôpitaux passant convention avec la direction de l'organisation des soins pour des activités de qualité et sécurité¹²². En complément, les activités de BAPCOC font l'objet d'un financement par l'INAMI.

F - Campagnes d'information

La Belgique a conduit des campagnes annuelles de sensibilisation du grand public depuis les années 2000, qui ont permis d'observer une réduction des résistances bactériennes et des consommations d'antibiotiques [Goossens 2008, Huttner 2010]¹²³.

G - Commentaires

La Belgique a conduit des campagnes d'information du public qui ont largement montré leur intérêt [Goossens 2006, Coenen 2007a, Coenen 2008, Huttner 2010]. En parallèle, l'INAMI a conduit des actions éducatives vis-à-vis des professionnels de santé. Pour les hôpitaux, des obligations ont été définies, avec attributions de financement ; ce dispositif ne concerne toutefois que les hôpitaux de soins aigus, et les hôpitaux spécialisés et gériatriques de plus de 150 lits. L'intérêt des groupes multidisciplinaires actifs de gestion de l'antibiothérapie dans les hôpitaux a été souligné

¹²⁰ BAPCOC. Rapport 2007 des groupes de gestion de l'Antibiothérapie.

<https://portal.health.fgov.be/pls/portal/url/ITEM/6652C85DEFB92DB0E04400144F3EAABC>

¹²¹ Arrêté royal du 10 Novembre 2006 modifiant l'arrêté royal du 25 avril 2002 relatif à la fixation et à la liquidation du budget des moyens financiers des hôpitaux

¹²² Arrêté royal du 19 juin 2007 modifiant l'arrêté royal du 25 avril 2002 relatif à la fixation et à la liquidation du budget des moyens financiers des hôpitaux

¹²³ Campagne 2000-2003: <http://www.antibiotiques.org> ; Campagne 2004-2007: <http://www.antibiotics-info.be> ; Campagne 2008 : <http://www.usagecorrectantibiotiques.be>

[Sourdeau 2006, Struelens 2008, Van Gastel 2010]. Des campagnes d'hygiène des mains ont aussi été réalisées.

Enfin, du fait du pilotage par la Belgique du projet européen ESAC, de nombreux hôpitaux se sont investis dans les démarches de surveillance de l'utilisation des antibiotiques. Des études de prévalence des prescriptions antibiotiques et des infections associées aux soins ont également concerné de nombreuses maisons de retraite.

Section VI : Danemark

Lors de la mise en place des réseaux de surveillance européens, le Danemark faisait état d'une consommation d'antibiotiques très basse, la deuxième après les Pays-Bas (12 DDJ/ 1000 habitants/jour en 1999, avec une moyenne des pays participants à 20), ainsi que des taux de résistance parmi les plus faibles en 2001 : moins de 1% de *S. aureus* résistants à la méticilline et 3% de *S. pneumoniae* de sensibilité réduite à la pénicilline¹²⁴.

A - Le corpus normatif

Les lois (love) sont complétées par des textes réglementaires (Bekendtgørelse) qui donnent des précisions pratiques sur la loi, ainsi que de guides (vejledninger).

B - Organisation nationale

1 – Stratégie et mécanisme intersectoriel de coordination

Le Danemark n'avait pas développé de stratégie de réduction de la résistance bactérienne et d'usage prudent des anti-infectieux. Il n'existait pas non plus de comité national en charge de la politique nationale de l'usage prudent des antibiotiques. Dans le questionnaire de la commission européenne, il était précisé qu'un comité en charge des mesures d'hygiène et de prévention des infections avait été établi en 2008 par la direction de la santé (comité composé de membres représentant les différents secteurs de la santé, le secteur vétérinaire, les régions – supervisant les hôpitaux – et les municipalités – supervisant les maisons de retraite et de soins –). En 2006, un mécanisme intersectoriel concernant le domaine vétérinaire a été établi par le Ministère de la Santé. Le principal sujet de travail a concerné les SARM dans les élevages de porcs.

2 – Rôle des institutions

- La Direction de la santé (Sundhedsstyrelsen) du ministère de la santé assure la tutelle des agences publique : l'institut de santé publique, l'agence du médicament.
- L'institut de santé publique ou Serum Statens Institut (SSI) est un institut public qui exerce aussi une activité commerciale et de service. Le SSI dépend du Ministère de la santé et a pour mission de surveiller l'incidence des maladies infectieuses, donner des conseils en termes de prévention et de traitement, exercer des activités de recherche et de préparation à la réponse au bioterrorisme. Le SSI assure la fourniture de vaccins, d'autres produits biologiques et de services de diagnostic.

¹²⁴ Rapport EARSS 2001 : http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20rapport%202001_tcm61-25026.pdf

- L'Agence du médicament (Lægemedelstyrelsen) exerce des missions en lien avec l'usage prudent des antibiotiques comme la surveillance de la consommation des antibiotiques. Les données régionales de consommations, par trimestre, sont accessibles sur un site internet spécifique : www.ordiprax.dk. Les données régionales sont visualisables par tous, l'accès aux données des prescripteurs nécessite un code.
- L'institut pour l'utilisation rationnelle des médicaments (Institut for rational farmakoterapi, IRF) élabore et diffuse des recommandations de traitement antibiotiques (parmi d'autres médicaments) afin de promouvoir un usage rationnel sur les plans pharmacologiques et économiques en ville et à l'hôpital.

C - Cadre juridique des actions

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Surveillance			
Loi sur les médicaments : 1180 du 12/12/2005, §84 ¹²⁵ et décret 816 du 28/08/2009 ¹²⁶	Ville Hôpital	Chaque pharmacie, de ville ou hospitalière, adresse les données de dispensation à l'agence du médicament ¹²⁷ Dispensation par unités de soins et non par patient pour les hôpitaux	L'organisation et le système d'information adapté existent depuis 1994 (ville) et 1997 (hôpital)
Décret n°1002, 6 octobre 2006 ¹²⁸	Ville Hôpital	- dépistage et déclaration des <i>S. aureus</i> résistants à la méticilline - envoi des souches au SSI	
Décret LBK n°814 du 27/08/2009 ¹²⁹ (reprend dispositions antérieures).	Ville, Hôpital	- infection et colonisation à SARM à déclaration obligatoire	
Bon usage des antibiotiques			
-			
Prévention des infections associées aux soins			
Décret LBK n°814 du 27/08/2009 (reprend dispositions antérieures).	Ville, Hôpital	- Commissions régionales comportant des représentants des hôpitaux - Mesures générales de protection contre les épidémies et maladies dangereuses (liste de maladies à déclaration obligatoire en annexe).	

¹²⁵ Lov om lægemidler 1180 af 12/12 2005. (Lægemedelloven) <http://lms-lw.lovportaler.dk/ShowDoc.aspx?docId=lov20051180-full>. Le 1er texte législatif sur ce thème date de 1993 : Lov nr. 280 af 6. maj 1993 om ændring af lov om lægemidler.

¹²⁶ Décret sur les statistiques portant sur les médicaments : 816 af 28 august 2009. Bekendtgørelse om indberetning af oplysninger til lægemiddelstatisti, <http://lms-lw.lovportaler.dk/ShowDoc.aspx?docId=bek20090816-full>

¹²⁷ Informations en anglais sur le site de l'Agence du médicament : <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=10895>

¹²⁸ Bekendtgørelse n°1002, 6 oktober 2006 om lægers anmeldelse af tilfælde af Methicillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) påvist hos personer, <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=10334>

¹²⁹ Décret précisant la loi sur les maladies infectieuses : Bekendtgørelse af lov om foranstaltninger mod smitsomme og andre overførbare sygdomme, <http://retsinformation.w0.dk/Forms/R0710.aspx?id=126093>

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Prévention des infections associées aux soins (suite)			
Guide - Recommandations ministérielles concernant la prévention de la transmission de <i>S. aureus</i> résistant à la méticilline 2006 ¹³⁰	Ville, Hôpital	- Identification des patients porteurs de SARM et traitement/ décolonisation - Respect des règles d'hygiène par tous les professionnels de santé	
Evaluation			
-*			

* un système d'accréditation, en cours de mise en place en 2009, comporte des critères d'hygiène et prévention des infections¹³¹

Il n'y a pas de textes spécifiques sur la formation des professionnels de santé. Des recommandations de prescriptions sont en ligne sur le site de l'association danoise de médecine (www.medicin.dk).

D - Evaluation et bilan de la situation

Chaque année, un rapport sur l'utilisation des antibiotiques et l'état des résistances bactériennes dans les secteurs de la médecine humaine et animales est élaboré : DANMAP¹³² [Hammerum 2007].

E - Budget

Aucun budget spécifique n'a pu être identifié.

F - Campagnes d'information

Il n'y a pas eu de campagne grand public sur les antibiotiques, mais un dépliant et des actions ponctuelles sont conduites depuis 2008 à l'occasion de la journée européenne EAAD¹³³.

G - Commentaires

En raison des faibles taux de résistance et de la consommation peu importante d'antibiotiques comparativement à d'autres pays européens, le Danemark a conduit peu d'actions, en dehors du développement de systèmes de surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances. Le système de surveillance, ancien, et permettant le recueil de données détaillées, fait d'ailleurs l'objet de nombreuses

¹³⁰ Forebyggelse af spredning MRSA. Traduites en anglais en 2008 : Prevention of MRSA spreading, National board of health. http://www.sst.dk/publ/publ2008/CFF/MRSA/MRSA_vejl_en_19mar08.pdf

¹³¹ Frimodt-Møller N, Jensen ET. Infection Control in Denmark. Oral presentation, Ministerial conference "The Microbial Threat to Patient Safety in Europe". Prague, 15 – 16 April 2009. [http://czpres.mzcr.cz/file.aspx?id=591&name=Niels Frimodt-Moller.pdf](http://czpres.mzcr.cz/file.aspx?id=591&name=Niels%20Frimodt-Moller.pdf)

¹³² Programme danois de surveillance de la résistance aux anti-infectieux et de recherche : <http://www.danmap.org/>

¹³³ http://www.sum.dk/Aktuelt/Publikationer/~media/Filer%20-%20Publikationer_i_pdf/2008/pjece_om_antibiotika.aspx

publications. La principale préoccupation danoise est la résistance bactérienne observée dans le secteur vétérinaire. De nombreuses recherches et surveillances sont conduites dans ce domaine.

Au Danemark, les préoccupations majeures concernent la santé animale. Dans le domaine humain, le suivi des consommations antibiotiques, réalisé depuis de nombreuses années, a montré une évolution vers la consommation d'antibiotiques à spectre plus large, et notamment une augmentation de la consommation de fluoroquinolones [Jensen 2009, Jensen 2010].

Le 28 mai 2010, un document¹³⁴ décrivant un plan d'action pour lutter contre les résistances bactériennes a été mis en ligne sur le site internet du ministère de la santé. Il prévoit la mise en place d'un comité intersectoriel pour le bon usage des antibiotiques, la promotion et le soutien de la recherche, l'amélioration de la surveillance, le renforcement de la coordination pour la gestion des SARM, l'élaboration de recommandations nationales de traitement, la surveillance et l'aide en matière d'élevage, le renforcement de la coopération internationale, notamment dans le domaine agro-alimentaire.

Section VII : Espagne

Au début des années 2000, l'Espagne enregistrait une consommation d'antibiotiques dans la moyenne européenne (20 DDJ/ 1000 habitants/jour en 1999, avec une moyenne des pays participants à 20), mais avec une part d'antibiotiques consommés sans prescription médicale élevée d'après les études conduites, et non prise en compte dans ces chiffres du réseau ESAC, basés sur les données de remboursement. Les taux de résistance étaient parmi les plus élevés en 2001 pour les *S. aureus* résistants à la méticilline (23%) et *S. pneumoniae* de sensibilité réduite à la pénicilline (37%)¹³⁵.

A - Le corpus normatif

En matière de santé, les provinces (communautés autonomes) ont une grande latitude. Des lois nationales peuvent fixer des exigences, comme par exemple pour la dispensation sur prescription médicale des antibiotiques, et des pénalités financières en cas de non respect. Le contrôle de l'application des lois et règlements, sous l'autorité des provinces, peut varier d'un endroit à l'autre.

B - Organisation nationale

1 – Stratégie et groupe de travail national

En 2009, la stratégie nationale était en cours de préparation, de même que la mise en place d'un mécanisme intersectoriel.

Les actions visant à réduire l'usage inapproprié des antibiotiques ainsi que la prévention des résistances bactériennes étaient réalisées sous l'égide des institutions

¹³⁴ Fælles antibiotika- og resistenshandlingsplan, http://www.sum.dk/Aktuelt/Nyheder/Sundhedspolitik/2010/Maj/~/_media/Filer%20-%20dokumenter/Antibiotikaresistens/Handlingsplan_mod_antibiotikaresistens.ashx

¹³⁵ Rapport EARSS 2001 : http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20rapport%202001_tcm61-25026.pdf

et organismes concernés. Un groupe de travail a été mis en place par le ministère de la santé, essentiellement pour coordonner l'élaboration de la campagne grand public et préparer les actions dans le cadre de la journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques. Ce groupe de travail comporte aussi des professionnels de santé, des représentants de sociétés savantes de pédiatrie, d'infectiologie, de microbiologie, de médecine générale (atención primera), de pharmacie et de soins infirmiers.

2 – Rôle des institutions

- Le ministère de la santé – direction de la pharmacie et direction de la santé publique (atención ciudadanos) – exerce la tutelle sur l'agence du médicament et a initié les campagnes d'information publique pour le bon usage des antibiotiques. Le ministère de la santé a lancé un plan d'amélioration de la sécurité des patients qui comporte un volet sur les infections associées aux soins et les résistances bactériennes¹³⁶.
- L'Agence espagnole du médicament (Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios) collecte les données de remboursement des médicaments, notamment les antibiotiques. L'agence espagnole du médicament reçoit les chiffres de ventes des médicaments de la part des laboratoires pharmaceutiques¹³⁷. Elle diffuse des informations sur le bon usage et des guides de traitement.
- L'institut de santé Carlos III est un institut scientifique. Il comporte plusieurs départements dont le centre national de microbiologie qui est chargé du suivi des résistances bactériennes et produits de nombreuses publications scientifiques.

Les trois institutions travaillent ensemble pour les campagnes grand public.

- Les communautés autonomes : les autorités régionales ont une grande indépendance et peuvent conduire des programmes régionaux, des campagnes d'information. Par exemple, en Catalogne et dans le Pays Basque, des actions pour le bon usage des antibiotiques et la prévention des résistances bactériennes sont conduites. Ainsi, la Catalogne avait organisé une campagne en 2002-2003¹³⁸ et anime un programme régional de surveillance et prévention des infections nosocomiales comportant un suivi de la consommation des antibiotiques à l'hôpital (Vincat¹³⁹). Au Pays Basque, le rapport annuel d'activités de la communauté autonome comporte un suivi des consommations d'antibiotiques¹⁴⁰.

¹³⁶ Site internet : <http://www.seguridaddelpaciente.es/>

¹³⁷ Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios

¹³⁸ Site internet en catalan : <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir1983/antdex.htm> et <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/dosant.pdf>

¹³⁹ VinCat : vigilance des infections nosocomiales dans les hôpitaux de Catalogne, <http://www10.gencat.net/catsalut/vincat/es/>

¹⁴⁰ Exemple du rapport annuel 2008 du département de la santé et de la consommation (en espagnol) : http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-20726/es/contenidos/informacion/cbil_responsabilidad_social/es_cbil/adjuntos/RSC08.pdf

C - Cadre juridique des actions

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Surveillance			
Loi 29/2006, du 26 juillet	Ville et hôpital	Obligation pour les laboratoires pharmaceutiques de fournir annuellement les données de ventes à l'agence du médicament	
Bon usage des antibiotiques			
Décret royal, 15 avril 1987, article 22 ¹⁴¹	Hôpital	Commission des infections nosocomiales et de la politique antibiotiques dans tous les hôpitaux gérés par Insalud*	
Prévention des infections associées aux soins			
Décret royal, 15 avril 1987, article 22 ^{141*}	Hôpital	Commission des infections nosocomiales et de la politique antibiotiques dans tous les hôpitaux gérés par Insalud	
Evaluation			
-			

* des prévisions concernant la lutte contre les infections nosocomiales et le bon usage des antibiotiques dans les hôpitaux, sur les actions à mener, le fonctionnement ont été diffusées par les sociétés savantes¹⁴² et peuvent aussi faire l'objet de déclinaisons régionales, sous l'égide des communautés autonomes (exemple du document « comisión de infección hospitalaria y política antimicrobiana de los hospitales de Galicia », du début des années 2000, et qui fixait des indicateurs d'évaluation¹⁴³)

Aucun texte officiel ne concerne la surveillance des résistances bactériennes et de la consommation des antibiotiques. Les laboratoires de microbiologie envoient les souches résistantes au Centre national de référence de façon volontaire et participent de même de façon volontaire à des réseaux de surveillance, sur le plan européen (EARSS), national (exemple du réseau de surveillance en réanimation) ou sur le plan régional (par exemple VINCAT en Catalogne). Pour la surveillance de la consommation des antibiotiques dans les hôpitaux, des réseaux d'hôpitaux volontaires existent et une enquête de prévalence de l'utilisation des anti-infectieux est couplée à l'enquête annuelle de prévalence (EPINE) [Vaqué J 1999, Palomar 2008].

Des recommandations de prescription existent mais sont succinctes (pas d'indication de posologie ou d'éléments de diagnostic) et n'ont d'ailleurs pas été citées lors de l'enquête de la Commission européenne¹⁴⁴.

Des fonds nationaux ont été délégués aux communautés autonomes pour des formations au bon usage des médicaments, parmi lesquels, prioritairement, les antibiotiques.

¹⁴¹ Real Decreto 521/1987, de 15 de abril, por el que se aprueba el Reglamento sobre Estructura, Organización y Funcionamiento de los Hospitales gestionados por el Instituto Nacional de la Salud Artículo 22. (<http://www.boe.es/boe/dias/1987/04/16/pdfs/A11379-11383.pdf>)

¹⁴² comme par exemple « Vigilancia, prevención y control de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles, situación actual y perspectivas. Informe de la Sociedad española de medicina preventiva, salud pública e higiene (SEMPSPH) »

¹⁴³ Disponible sur le site de SEMPSPH :

http://www.sempsph.com/sempsph/attachments/120_comision.pdf

¹⁴⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Guía de Prescripción Terapéutica, § 5 Infecciones. <http://www.imedicinas.com/GPTage/Open.php?Y2EwNQ%3D%3D>

D - Evaluation et bilan de la situation

Les données de consommations d'antibiotiques et de résistances bactériennes ne font pas l'objet de rapports nationaux réguliers en dehors des bilans annuels d'ESAC ou EARSS. Toutefois, à l'occasion du premier EAAD en 2008, l'agence espagnole du médicament a diffusé un bilan de la consommation d'antibiotiques, basé sur les données de remboursement de la sécurité sociale¹⁴⁵ (hors auto-médication donc).

Des études ont porté sur la vente d'antibiotiques sans prescription [Campos 2007, Llor 2009a], sur l'évolution des consommations et des résistances bactériennes, notamment par l'équipe du centre national de référence [García-Cobos 2008, Oteo 2008, Llor 2009b]. Les études montrent une grande différence entre les ventes d'antibiotiques et la quantité remboursée, indiquant une fréquence importante de l'automédication.

La mise en œuvre dans les hôpitaux des mesures de lutte contre les infections nosocomiales, qui font l'objet d'une réglementation ancienne, a été évaluée dans 237 hôpitaux volontaires (29% de réponses) en 2006 [Sánchez-Payá 2009] : 92% avaient un programme de lutte contre les infections nosocomiales, 90% un comité de lutte contre les infections nosocomiales. Les activités de surveillance des infections nosocomiales étaient présentes dans la quasi-totalité des ES, notamment à travers la participation à l'enquête annuelle de prévalence EPINE¹⁴⁶ qui permet d'étudier aussi l'utilisation des anti-infectieux [Asensio 2002]. Les auteurs soulignaient le manque de ressources humaines, la nécessité de promouvoir l'évaluation des pratiques et la diffusion des résultats aux professionnels concernés. Une étude par auto-questionnaire auprès de 76 hôpitaux volontaires en 2009 montrait que des mesures de bon usage des antibiotiques (essentiellement prescription restreinte, formation et audits) étaient en place dans 41% des établissements, avec d'importantes disparités régionales [Paño-Pardo 2010].

E - Budget

6 millions d'euros ont été consacrés à la conception de la campagne grand public en 2006.

F - Campagnes d'information

Une campagne à destination du grand public a été conduite en 2006 et 2007, avec des plaquettes d'information (spot TV (espaces gratuits) et radio). Des supports (CD-Rom, site internet, documentation) ont été destinés aux professionnels de santé, dont les infirmier(ère)s qui jouent un rôle dans l'éducation pour la santé. Les principaux messages étaient ciblés sur les problèmes prioritaires identifiés : ne pas demander d'antibiotiques, ne pas recourir à l'auto-médication, réduire les prescriptions inutiles en pédiatrie¹⁴⁷. La promotion de l'utilisation de prescription retardée, méthode éducative qui rassure patients et médecins, a été réalisée à cette occasion. Le slogan mettait l'action sur l'apparition de résistance et la nécessité de protection des antibiotiques : « pueden dejar de curar ». Il n'y a pas eu d'impact objectif sur les données ESAC

¹⁴⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Uso de antibiotico en España, 1992-2006. <http://www.agemed.es/profHumana/observatorio/docs/antibioticos.pdf>

¹⁴⁶ voir aussi le rapport 2009 : http://www.sempsph.com/sempsph/attachments/297_Informe%20EPINE-2009%20ESPAÑA.pdf

¹⁴⁷ « Uso responsable de antibióticos. Usándolos bien hoy, mañana nos protegerán. » <http://www.msc.es/campannas/campanas07/antibioticos7.htm>

[Huttner 2010], mais le recul de 2 ans seulement peut être insuffisant. En outre, les données de remboursement, source des chiffres rapportés pour ESAC, ne concernent pas les produits vendus sans ordonnance, qui représentent une part importante en Espagne.

G - Commentaires

Des difficultés ont été soulignées par le correspondant national rencontré pour le recueil des données : du fait de l'autonomie des provinces, des textes régionaux peuvent exister. Cette organisation rend complexe la conduite de projets nationaux. Ainsi, la nécessité de diffusion en basque et catalan a limité la diffusion des supports pédagogiques nationaux de la campagne 2006-2007 en Catalogne et au Pays Basque. Par ailleurs, des difficultés générales pour l'envoi de support papier et CD Rom aux professionnels ont été rencontrées du fait de l'absence de budget suffisant.

Selon ce même correspondant national, le problème d'usage inapproprié en ville est prioritaire par rapport à l'hôpital, où l'usage est moindre en quantité (10 à 20% de la quantité totale) et où les réseaux et ressources pour diffuser des recommandations de bonnes pratiques, réaliser des évaluations, existent, contrairement à la ville où les professionnels sont isolés. Le problème central est celui de l'obtention d'antibiotiques sans prescription médicale.

L'insuffisance d'information vers les prescripteurs a également été soulignée : il existe des données au niveau national, mais le retour d'une information utile au prescripteur n'est pas réalisé.

Il faut noter toutefois que l'Espagne développe depuis 2005 une stratégie nationale de sécurité des patients, en cohérence avec le programme mondial de l'OMS. Les actions conduites dans ce cadre couvrent le champ des infections associées aux soins et celui de la sécurité d'utilisation des médicaments [Terol 2008].

Section VIII : Irlande

Au début des années 2000, la consommation d'antibiotiques en Irlande se situait dans la moyenne européenne (18 DDJ/ 1000 habitants/jour en 1999, avec une moyenne des pays participants à 20). Les taux de résistance étaient extrêmement élevés en 2001 pour les *S. aureus* résistants à la méticilline (42%) et parmi les plus élevés pour *S. pneumoniae* de sensibilité réduite à la pénicilline (12%)¹⁴⁸.

A - Le corpus normatif

Les textes appliqués au domaine de la santé sont des lois (Acts) et des règlements (Statutory Instruments). Des textes de recommandation issus de groupes de travail officiels sont diffusés et soutenus par l'Institut de surveillance et de santé publique.

¹⁴⁸ Rapport EARSS 2001 : http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20rapport%202001_tcm61-25026.pdf

B - Organisation nationale

1 – Stratégie

a. Fondements juridiques

Une stratégie nationale : A Strategy for the Control of Antimicrobial Resistance in Ireland (SARI) a été approuvée et diffusée par le Ministère chargé de la santé en 2001¹⁴⁹.

b. Champ d'application et contenu

La stratégie concerne la ville et l'hôpital. Elle comportait des axes de travail concernant la surveillance de la résistance et de l'utilisation des anti-infectieux, la mise en place des ressources nécessaires au diagnostic, l'élaboration de recommandations de traitement, le recours à des outils d'aide à la décision, la promotion de la vaccination, la formation, la prévention des infections à l'hôpital et en ville. La nécessité d'un financement approprié et d'un encouragement de la recherche était aussi soulignée dans la stratégie. Les rapports périodiques ou annuels de SARI publiés ensuite comportent aussi des programmes d'action pour l'année (ou les années) suivantes¹⁵⁰.

2 – Mécanisme intersectoriel de coordination : the Strategy for the Control of Antimicrobial Resistance in Ireland (SARI) Committee

a. Fondements juridiques

Le mécanisme intersectoriel est un groupe de travail, the Strategy for the Control of Antimicrobial Resistance in Ireland (SARI) Committee, soutenu depuis sa création en 1999 par le ministère de la santé. Les objectifs et la composition du groupe figurent dans le document exposant la stratégie nationale¹⁴⁹.

b. Champ d'application et missions

Les actions du comité SARI devaient concerner la ville et l'hôpital, le secteur de la santé humaine et celui de l'agro-alimentaire. Le Comité SARI a parmi ses objectifs de travail la surveillance de la résistance et de l'utilisation des anti-infectieux chez l'homme et l'animal, le développement de recommandations de bon usage, l'élaboration de recommandations pour la prévention des infections en ville et à l'hôpital, les orientations en matière de recherche.

Il comporte, outre des professionnels de santé, des représentants des patients, de l'industrie pharmaceutique, du secteur de l'alimentation et de la santé animale. Neuf comités régionaux SARI ont été mis en place pour analyser la situation locale et donner des avis sur les priorités régionales en matière de prévention des infections associées aux soins et de la résistance bactérienne.

¹⁴⁹ A Strategy for the Control of Antimicrobial Resistance in Ireland, 2001. <http://www.ndsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/StrategyforthecontrolofAntimicrobialResistanceinIrelandSARI/KeyDocuments/File,1070,en.pdf>

¹⁵⁰ SARI Implementation : Gap Analysis and Future Priorities, March 2008. <http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/StrategyforthecontrolofAntimicrobialResistanceinIrelandSARI/OverviewandKeyDocuments/File,3101,en.pdf> et SARI annual report 2008. <http://www.ndsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/StrategyforthecontrolofAntimicrobialResistanceinIrelandSARI/SARIAnnualReports/File,3907,en.pdf>

En 2009, un travail de réécriture des missions et rôle du comité SARI était prévu pour réaffirmer l'engagement des autorités sanitaires dans le soutien de son action.

3 – Rôle des institutions

- Le ministère de la santé, département de la santé et de l'enfance (Department of Health and Children, DOHC) supervise et coordonne les actions menées.
- Le centre de surveillance et de santé publique (Health protection surveillance centre, HPSC) remplit les missions de surveillance et assure le secrétariat du comité SARI.
- L'autorité d'information et qualité en santé (Health information and quality authority, HIQA) élabore et publie des référentiels de qualité pour les services de soins, en surveille la mise en œuvre et mène les évaluations nécessaires pour s'assurer de leur observance. Le référentiel spécifique pour la prévention des infections associées aux soins inclut la prévention des résistances bactériennes et le bon usage des antibiotiques. Les Standards de HIQA s'adressent à tous les services de santé et sociaux, notamment les hôpitaux de soins aigus, les dentistes, les hôpitaux locaux, les services de soins à domicile, les centres de santé et médecins de ville.
- Le Health Service Executive (HSE) gère les structures de soins financées par l'Etat (hôpitaux de structures de santé en ville). Il assure le secrétariat d'un groupe de pilotage pour la prévention de la résistance bactérienne et la prévention des infections associées aux soins.

C - Cadre juridique des actions

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Surveillance			
Règlement 707-2003 ¹⁵¹ Recommandations de surveillance (SARI, 2003) ¹⁵² .	Hôpital (public)	- signalement des bactériémies à <i>S. aureus</i> , des infections invasives à <i>S. pneumoniae</i> , des infections invasives à <i>E. coli</i>	Evaluation par le biais du HSE qui recueille les indicateurs
Recommandations de surveillance de la consommation des antibiotiques (SARI, 2003) ¹⁵³ .	Hôpital, Ville	- surveillance en nombre de DDJ rapportées à la population ou à l'activité (hôpitaux).	

¹⁵¹ Statutory instrument S.I. No. 707 of 2003 infectious diseases (amendment) (N°3) Regulations 2003. <http://www.irishstatutebook.ie/2003/en/si/0707.html>

¹⁵² Recommendations on Surveillance of Antimicrobial Resistance in Ireland (2003). <http://www.ndsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/StrategyforthecontrolofAntimicrobialResistanceinIrelandSARI/Antimicrobialresistancesurveillance/File,1078,en.pdf>

¹⁵³ Recommendations on Surveillance of Antibiotic Consumption in Ireland, 2003. <http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/EuropeanSurveillanceofAntimicrobialConsumptionESAC/ReportsandRecommendations/File,1075,en.pdf>

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Bon usage des antibiotiques			
Recommandations d'organisation et stratégie (SARI, 2009) ¹⁵⁴ .	Hôpital	- structure et organisation : pharmacien formé, spécialiste en infectiologie, système d'information adapté, comité du médicament, - Actions : surveillance, évaluation, dispensation contrôlée, réévaluation des traitements, recommandations locales Structures de soins non aigus : programme local adapté et collaborations	Suivi et accompagnement par les équipes régionales de mise en œuvre (Local implementation teams)
Prévention des infections associées aux soins			
Stratégie nationale infections associées aux soins et résistance bactérienne (HCAI Governance Group, HSE, 2007) ¹⁵⁵ . Recommandations (HCAI Governance Group, HSE, 2008) ¹⁵⁶	Hôpital, ville	- Recommandations d'organisation : formation, surveillance ciblée, bon usage des antibiotiques, locaux adaptés et professionnels en nombre suffisant, évaluation, hygiène des mains - Définition des missions des comités de prévention des infections en ville et à l'hôpital et des équipes de prévention des infections	Surveillance et évaluation par HIQA
Evaluation			
Loi sur la santé, 2007 ¹⁵⁷ .	Ville, Hôpital	- respect des critères de qualité et de sécurité fixés par l'autorité HIQA (cf ci-après)	Surveillance et évaluation par HIQA. Information du ministère.
Critères de qualité infections associées aux soins (HIQA, 2009) ¹⁵⁸ .	Ville, Hôpital	- fixation de 12 critères de qualité (organisation, structures, communication, mesures de prévention, surveillance, évaluation)	Surveillance et évaluation des performances par HIQA (Obligation)
Programme d'action des équipes locales, HSE. Local Implementation Team Action Plan, 2008 ¹⁵⁹ .	Hôpital	- recommandation aux équipes locales de mise en œuvre de surveiller l'application de la stratégie de maîtrise des résistances bactériennes	Obligation pour les hôpitaux publics

¹⁵⁴ Guidelines for Antimicrobial Stewardship in Hospitals in Ireland, December 2009. <http://www.ndsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/StrategyforthecontrolofAntimicrobialResistanceinIrelandSARI/AntibioticStewardship/Publications/File,41116,en.pdf>

¹⁵⁵ HCAI Governance Group, HSE. "Say No to Infection" Healthcare-Associated Infection and Antimicrobial Resistance. A National Strategy, November 2007. http://www.hse.ie/eng/Publications/HealthProtection/Health_Care_Associated_Infection/Say_No_to_Infection_A_National_Strategy_Nov_2007.pdf

¹⁵⁶ Regional Infection Control Committee (SARI). Terms of Reference ICC, ICT. HCAI Governance Group, HSE, 2008. http://www.hse.ie/eng/services/Publications/HealthProtection/Health_Care_Associated_Infection/Terms_of_Reference_ICCs_and ICTs.pdf

¹⁵⁷ Health Act 2007, sections 8 (1) (b) (c), 8, 12, 73, 75. <http://www.oireachtas.ie/documents/bills28/acts/2007/a2307.pdf>.

¹⁵⁸ Health Information and Quality Authority. National standards for the prevention and control of healthcare associated infections. 2009. http://www.hiqa.ie/media/pdfs/National_Standards_Prevention_Control_Infections.pdf

¹⁵⁹ Local Implementation Team Action Plan, HSE 2008. http://www.hse.ie/eng/services/Publications/HealthProtection/Health_Care_Associated_Infection/Local_Implementation_Team_Action_Plan.pdf

Des recommandations nationales de traitement ont été élaborées en 2008¹⁶⁰.

La surveillance des consommations en ville est du ressort du centre de surveillance et protection de la santé qui achète les données auprès de IMS Health.

D - Evaluation de la stratégie et bilan de la situation

Les indicateurs recueillis pour le suivi de la stratégie nationale sont :

- les bactériémies à *S. aureus*,
- la consommation d'antibiotiques,
- l'utilisation des produits hydro-alcooliques pour l'hygiène des mains,
- la surveillance des SARM en réanimation.

De plus, lors de l'adoption du programme « Say no to infection » en 2007, des objectifs de résultats ont été fixés :

- réduction des infections associées aux soins de 20% en 5 ans,
- réduction des infections à SARM de 30% en 5 ans,
- réduction de la consommation antibiotique de 20% en 5 ans.

Un bilan de la mise en place de la stratégie a été publié en mars 2008¹⁶¹. En outre, des éléments d'évaluation figurent dans les rapports annuels¹⁶² et soulignent les actions restant à conduire dans chacun des axes de travail de la stratégie. Le manque de ressources humaines formées et de système d'information et le besoin de formation étaient soulignés en 2008.

La HIQA publie des rapports sur l'état de la mise en œuvre des critères de performance en matière d'hygiène¹⁶³. Les rapports annuels de HPSC comportent une bonne synthèse comportant des données en matière de résistance, d'infections associées aux soins, et de consommations d'antibiotiques, en ville et à l'hôpital¹⁶⁴.

En matière de résistance bactérienne, les données sont celles qui alimentent aussi EARSS. La participation à ce réseau a été fortement encouragée, ce qui explique la couverture. Des tendances à la baisse sont observées pour le SARM, même si le taux irlandais reste parmi les plus élevés d'Europe.

Les données de consommation d'antibiotiques en ville sont achetées par le centre de surveillance HPSC à IMS Health. Une tendance à la baisse a été observée en 2008 et s'est confirmée en 2009 en lien peut-être avec les actions d'informations et de sensibilisation menées auprès du grand public et des généralistes [Oza 2010]. Depuis 2007, la consommation des antibiotiques dans les hôpitaux fait l'objet d'un rapport

¹⁶⁰ Management of infection guidance for primary care in Ireland. Draft September 2008. <http://www.ndsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/StrategyforthecontrolofAntimicrobialResistanceinIrelandSARI/Communityantibioticstewardship/File,3334,en.pdf>

¹⁶¹ SARI Implementation: Gap Analysis and Future Priorities, March 2008. <http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/StrategyforthecontrolofAntimicrobialResistanceinIrelandSARI/OverviewandKeyDocuments/File,3101,en.pdf>

¹⁶² SARI annual report 2008. <http://www.ndsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/StrategyforthecontrolofAntimicrobialResistanceinIrelandSARI/SARIAnnualReports/File,3907,en.pdf>

¹⁶³ Health Information and Quality Authority. National Hygiene Services Quality Review, 2008. http://www.hiqa.ie/media/pdfs/hygiene/2008/HIQA_hygiene_08.pdf

¹⁶⁴ Accessibles à partir de : <http://www.hpsc.ie/hpsc/AboutHPSC/AnnualReports/>

annuel. En 2009, les 42 hôpitaux fournissant des données faisaient état d'une consommation plus faible qu'en 2008¹⁶⁵.

E - Budget

En 2008, une liste de projets financés avait été fournie avec le questionnaire de la Commission européenne, représentant un total de 561 128 euros.

F - Campagnes d'information

A l'occasion de l'EAAD 2008, des supports de communication ont été diffusés et des actions de sensibilisation du public et des professionnels de santé ont été conduites¹⁶⁶.

G - Commentaires

Des groupes d'experts et des stratégies nationales en matière de prévention des infections associées aux soins et des résistances bactériennes sont en place et soutenus par les autorités et agences nationales. Les recommandations de ces groupes servent de référentiels lors de l'élaboration des critères d'accréditation par HIQA. Les standards en matière d'hygiène fixés par le HIQA permettent une large diffusion des critères à respecter. Chaque hôpital public devait réaliser une autoévaluation à adresser au HSE en décembre 2008. Les unités de soins de ville devaient également procéder à une autoévaluation, à l'aide d'un outil d'audits¹⁶⁷. Il est beaucoup attendu de ces évaluations pour progresser et atteindre les objectifs chiffrés de réduction des infections associées aux soins, de la consommation d'antibiotique et des résistances bactériennes.

Section IX : Italie

Au début des années 2000, l'Italie enregistrait une consommation d'antibiotiques élevée (24,5 DDJ/ 1000 habitants/jour en 1999, avec une moyenne des pays participants à 20), ainsi que des taux de résistance parmi les plus élevés en 2001 pour les *S. aureus* résistants à la méticilline (41%) et 10% de *S. pneumoniae* de sensibilité réduite à la pénicilline¹⁶⁸.

A - Le corpus normatif

Les lois sont précisées par des « décrets-lois » (decreti legge, DL) et des décrets législatifs (decreti legislativi, DLVO ou DLGS). Les textes réglementaires (regolamenti) émanent du gouvernement ou du ministère concerné (Decreto ministeriale, DM). Les

¹⁶⁵ Consumption of Antibiotics in Public Acute Hospitals in Ireland, 2009. <http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/EuropeanSurveillanceofAntimicrobialConsumptionESAC/Surveillan ceReports/File,4361,en.pdf>

¹⁶⁶ Informations sur :

<http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/EuropeanSurveillanceofAntimicrobialConsumptionESAC/EuropeanAntibioticAwarenessDay/>

¹⁶⁷ Outil d'audit disponible sur le site de l'institut de surveillance et santé publique : <http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/InfectionControlandHealthcare-AssociatedInfection/StandardsforInfectionPreventionandControl/File,3905,en.xls>

¹⁶⁸ Rapport EARSS 2001 : http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20rapport%202001_tcm61-25026.pdf

régions peuvent également élaborer des lois régionales. Des textes réglementaires peuvent être élaborés au niveau local (région, province, commune).

B - Organisation nationale

1 - Stratégie et mécanisme intersectoriel de coordination

L'Italie n'avait pas développé de stratégie ni de mécanisme intersectoriel pour le bon usage des antibiotiques et la prévention des résistances bactériennes en 2009.

2 - Rôle des institutions

- Au sein du ministère de la santé, la direction de la prévention sanitaire, assure la coordination nationale en matière de lutte contre les résistances bactériennes, la lutte contre les infections associées aux soins et la sécurité des soins. Les régions (19 régions et deux provinces autonomes) sont, depuis 2001, responsables de la planification, de l'organisation et du financement du système de santé. Elles définissent des programmes et des objectifs régionaux de santé, dans le respect des objectifs et du cadre juridique national.
- Le Centre national de prévention et contrôle des maladies (CCM pour Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie) est chargé de coordonner et développer des programmes de travail en lien avec le ministère de la santé, les autorités régionales, et les acteurs de santé de soins primaires et hospitaliers. Les domaines d'action des programmes soutenus sont essentiellement la surveillance, la prévention, l'évaluation des programmes de santé, la formation.
- L'Institut de santé (ISS pour Istituto Superiore di Sanità) est l'organisme technique et scientifique en charge de la recherche, de la surveillance épidémiologique, du contrôle de produits de santé, produits chimiques et des laboratoires, de la formation. Il est aussi laboratoire de référence pour *E. coli*. L'ISS gère un réseau de surveillance volontaire de la résistance aux antibiotiques (AR-ISS) et la correspondante nationale pour ECDC fait partie de l'ISS, département des maladies infectieuses.
- Les autorités régionales intègrent un département de la santé qui élabore et met en œuvre des plans de santé régionaux. Des agences sanitaires régionales existent dans certaines régions, avec un champ d'action variable (mise en œuvre de programmes de santé publique, suivi des structures de soins, surveillance). Les agences régionales peuvent développer des volets spécifiques sur l'usage des antibiotiques et la prévention des résistances bactériennes : c'est le cas notamment en Emilie-Romagne.

C - Cadre juridique des actions

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Surveillance			
Décret- loi 30 septembre 2003 n. 269, art. 48 ¹⁶⁹ .	Ville et hôpital	- l'agence italienne du médicament a pour mission de surveiller les consommations de médicaments.	
Bon usage des antibiotiques			
_*			
Prévention des infections associées aux soins (<i>Infezioni correlate all'assistenza</i>)			
Décret ministériel 24 juillet 1995 ¹⁷⁰	Hôpital	- nombre d'infections nosocomiales pour 1000 admissions : indicateur inclus dans un rapport annuel (+ autres indicateurs de santé locaux)	Transmission de l'indicateur aux autorités régionales et au ministère pour élaboration de la politique régionale et attribution du budget. Obligatoires pour l'accréditation
Décret ministériel 13 septembre 1988 ¹⁷¹	Hôpital	- comité de l'infection nosocomiale - comité pharmaceutique : rationalisation de l'utilisation du médicament	
Circulaire ministérielle 8/1988 : lutte contre les infections nosocomiales ¹⁷²	Hôpital	- définition et méthodes de diagnostic des infections - méthode de surveillance - recommandation d'utilisation des données du laboratoire pour une surveillance active	
Circulaire ministérielle 52/1985 ¹⁷³ : lutte contre les infections nosocomiales	Hôpital	- programme de lutte contre les infections nosocomiales - comité multidisciplinaire - groupe opérationnel - personnel infirmier spécialisé** - région : responsable de la coordination et de la formation	
Evaluation			
_***			

* des règles peuvent être établies par chaque région pour l'organisation des comités du médicament.

** Pour le nombre d'infirmiers ou de praticiens spécialisés en hygiène, il classiquement fait référence aux ratios proposés au décours de l'étude SENIC de 1 infirmier pour 250 lits [Haley 1985].

*** Les autorités régionales peuvent introduire des critères et indicateurs qualité concernant la prévention des infections nosocomiales et le bon usage des antibiotiques à travers le programme d'accréditation des hôpitaux¹⁷⁴.

¹⁶⁹ Decreto legge 30 settembre 2003 n. 269, art. 48. Legge istitutiva dell'Agenzia Italiana del Farmaco. http://www.agenziafarmaco.it/wscs_render_attachment_by_id/tipo_file6a1d.pdf?id=1

¹⁷⁰ Decreto ministeriale 24 luglio 1995 : "Contenuti e modalità degli indicatori di efficienza nel Servizio sanitario nazionale". GU. n. 263, 10 novembre 1995. http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/prg_area1/Inf_Oss/Normativa_naz/DM_24_7_1995_Indicatori.pdf

¹⁷¹ Decreto ministeriale 13 settembre 1988: "Determinazione degli standards del personale ospedaliero" http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/prg_area1/Inf_Oss/Normativa_naz/DM13-09-88_Standard_pers_osped.pdf

¹⁷² Circolare ministeriale 8/1988: "Lotta alle infezioni ospedaliere: la sorveglianza" (http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/prg_area1/Inf_Oss/Normativa_naz/Circolare8_1988.pdf)

¹⁷³ Circolare ministeriale 52/1985: "Lotta alle infezioni ospedaliere" http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/prg_area1/Inf_Oss/Normativa_naz/Circolare52_1985.pdf

¹⁷⁴ Decreto del Presidente della Repubblica, 14 gennaio 1997, <http://www.edscuola.it/archivio/norme/decreti/dpr140197.pdf>.

Le cadre juridique concerne essentiellement la lutte contre les infections nosocomiales. Il n'y a pas de surveillance obligatoire en matière de consommation d'antibiotiques et de résistance bactérienne. Les laboratoires volontaires participent au projet européen EARSS et des projets de recherche existent pour l'hôpital, sous l'égide de l'institut de santé publique "progetto AR-ISS"¹⁷⁵. Il n'y a pas de données disponibles pour les prescripteurs concernant l'utilisation des antibiotiques en ville, en dehors d'études ponctuelles, sous l'égide des régions [Gagliotti 2009].

Les recommandations sont élaborées par le système national de recommandation (SNLG pour Sistema nazionale per le linee guida), rattaché à l'Institut de santé ISS. Ainsi, les recommandations produites le sont avec le soutien des autorités de santé. En 2008, des recommandations actualisées pour l'antibioprophylaxie chirurgicale ont été publiées¹⁷⁶.

La formation continue est obligatoire, en cohérence avec les programmes de santé nationaux et régionaux, mais pas spécifiquement sur le bon usage des antibiotiques ou la résistance bactérienne¹⁷⁷.

D - Evaluation et bilan de la situation

L'institut supérieur de la santé publie tous les deux ou trois ans un rapport sur les résistances bactériennes¹⁷⁸. L'Agence italienne du médicament publie un rapport annuel « Osmed » sur la consommation des médicaments qui comporte des informations détaillées sur les antibiotiques¹⁷⁹.

Des données complémentaires sont disponibles pour la région d'Emilie-Romagne¹⁸⁰ [Gagliotti 2007]. Entre 2002 et 2004, la consommation d'antibiotiques avait augmenté de 18% dans cinq hôpitaux surveillés [Vaccheri 2008].

En réponse à l'enquête de la commission, l'Italie précisait que les indicateurs de suivi de mise en œuvre du plan d'actions, en cours de définition, reposeraient sur les réseaux de surveillance de l'institut national de santé ISS : surveillance de la résistance aux antibiotiques, infections d'origine alimentaire. Un autre indicateur cité était l'accord avec les régions pour la surveillance des infections.

L'étude ABS conduite en 2008 a permis d'obtenir des données dans seulement 9 hôpitaux du Nord-Est de l'Italie. Ces structures indiquaient un bon niveau en matière de réalisation de diagnostic et de suivi et d'analyse de la consommation antibiotique mais un niveau inférieur à celui des autres pays participants concernant les structures, les ressources humaines et l'organisation pour le bon usage, en lien sans doute avec

Voir http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/aree_di_programma/rischioinfettivo/gr_ist/pr_inf_ccm/1-progetto/pr_inf-oss.htm et la présentation faite lors de la conférence ministérielle organisée en 2009 à Prague par la présidence tchèque : http://czpres.mzcr.cz/file.aspx?id=595&name=Annalisa_Pantosti.pdf

¹⁷⁵ Site comportant des informations sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques en Italie : http://www.simi.iss.it/antibiotico_resistenza.htm

¹⁷⁶ Antibioticoprofilassi perioperatoria nell'adulto, 2008.

http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_AntibioticoP_Unico_2008.pdf

¹⁷⁷ Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n°502, Art 16: formazione

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_157_allegato.pdf

¹⁷⁸ « AR-ISS: sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza basato su laboratori sentinella (2003-2005) » <http://www.iss.it/binary/publ/cont/07-53.1203428775.pdf>

¹⁷⁹ En complément, un rapport spécifique sur les antibiotiques a été publié en 2010 :

http://www.agenziafarmaco.it/sites/default/files/Rapporto_sull'uso_dei_farmaci_antibiotici.pdf

¹⁸⁰ Site internet de la région Emilie-Romagne, pages sur le risque infectieux : http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/aree_di_programma/rischioinfettivo.htm

l'absence de définition des mesures à mettre en œuvre et des rôles et responsabilités [Koncan 2008].

Le plan sanitaire national 1998-2000¹⁸¹ avait fixé un objectif de réduction des infections nosocomiales de 25%. Il était conseillé que des critères de lutte contre les infections nosocomiales, comme la présence d'un comité et de professionnels spécialisés soient pris en compte pour l'accréditation des hôpitaux. Une étude intitulée INF-OSS, coordonnée par la région Emilie-Romagne, a eu pour objectif de recenser les mesures en place en 2006 dans les régions, notamment en termes de critères pour l'accréditation des hôpitaux et de proposer des recommandations nationales. Onze régions sur 26 avaient effectivement institué des exigences en matière de prévention et contrôle des infections associées aux soins au sein des critères d'accréditation des structures de soins (existence d'un comité, d'un plan d'actions, d'activités de surveillance...) [Moro 2006]. Des recommandations nationales pour la prévention des infections associées aux soins ont été diffusées en 2009 à l'ensemble des régions et aux sociétés savantes.

E - Budget

Aucun budget spécifique n'est individualisé pour le bon usage des antibiotiques.

F - Campagne d'information

Une campagne conduite en Emilie-Romagne a ciblé le bon usage des antibiotiques chez les enfants (projet ProBA). Les derniers documents sur le site dédié datent de 2007¹⁸². En 2008, des actions nationales et un site web ont été mis en place à l'occasion de l'EAAD¹⁸³.

G - Commentaires

Les données disponibles concernent surtout les régions du Nord de l'Italie. Ces régions présentent des caractéristiques socio-économiques différentes. L'agence italienne du médicament a récemment diffusé un rapport détaillé sur les consommations d'antibiotiques depuis 2002 et par région. Les différences observées en termes de consommation d'antibiotiques, bien plus élevées dans les régions du Sud, et en termes de résistances bactériennes et de développement de programmes de lutte contre les infections nosocomiales dans les hôpitaux sont sans doute aussi liées aux programmes et initiatives régionales [Boccia 2004, Moro 2004].

Section X : Luxembourg

Lors de la mise en place des réseaux de surveillance européens, le Luxembourg présentait une consommation d'antibiotiques très élevée, la troisième après la France et la Grèce (27 DDJ/ 1000 habitants/jour en 1999, avec une moyenne des pays

¹⁸¹ Disponible sur :

http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/prg_area1/Inf_Oss/Normativa_naz/Psn_1998-2000.pdf

¹⁸² <http://www.saluter.it/wcm/saluter/campagne/antibiotici.htm>

¹⁸³ Site de la campagne 2008: www.antibioticoresponsabile.it

participants à 20), ainsi que des taux de résistance élevés en 2001-2002 pour les SARM (15-20%) et *S. pneumoniae* de sensibilité réduite à la pénicilline (10 à 20%)¹⁸⁴.

Le Luxembourg compte 450 000 habitants. Le nombre de structure de soins est donc faible comparativement aux autres pays étudiés : 8 établissements de soins aigus, 6 centres spécialisés, 5 lits aigus / 1000 habitants.

A - Le corpus normatif

Les textes existants en matière de santé sont des lois, des règlements, des arrêtés ; ils sont publiés au mémorial et repris dans le Code de la santé publique.

B - Organisation nationale

1 - Stratégie

La stratégie nationale pour une utilisation rationnelle des antibiotiques n'a pas fait l'objet d'un document spécifique. Les actions à conduire sont intégrées dans le programme de travail du ministère chargé de la santé, et peuvent être diffusées par communiqué de presse, par exemple lors du lancement de la campagne 2006. Des informations figurent aussi dans le rapport d'activité du Ministère

2 - Mécanisme intersectoriel de coordination : Groupe National de Guidance en matière de Prévention de l'Infection Nosocomiale

a. Fondements juridiques

Le Groupe National de Guidance en matière de Prévention de l'Infection Nosocomiale (GNPIN) a été créé par arrêté ministériel du 7 Août 1997.

b. Champ d'application et missions

Le GNPIN couvre la ville et l'hôpital. Il est l'organe consultatif du Ministre de la Santé pour la prévention de l'infection nosocomiale et la lutte contre les résistances aux antibiotiques¹⁸⁵. Il ne comporte pas de représentants ou de lien avec le secteur vétérinaire. Sa composition ne prévoit pas la participation de représentants des patients. Il est composé de représentants du Ministre de la Santé, de l'Association des Médecins et Médecins-Dentistes (AMMD), de l'Entente des Hôpitaux (EHL) et de la Caisse Nationale de Santé (CNS, anciennement UCM).

Sa mission est de promouvoir la prévention de l'infection nosocomiale, de surveiller et d'évaluer l'évolution des infections nosocomiales, de définir les priorités d'action et d'édicter des recommandations nationales en la matière.

3 - Rôle des institutions

- Le Ministère de la santé coordonne les activités de lutte contre les infections nosocomiales et de prévention de la résistance bactérienne via sa direction de la santé, en particulier les deux divisions suivantes :

¹⁸⁴ Rapport EARSS 2001 : http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20rapport%202001_tcm61-25026.pdf

¹⁸⁵ Informations sur le site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/ministere/organismes-consultatifs/groupe-prevention-infection-nosocomiale/index.html>

- la division du médicament qui collecte et diffuse les données de consommation d'antibiotiques à l'hôpital,
- la division de la médecine curative qui a piloté les campagnes d'informations, la réalisation d'affiches, dépliants....

La directrice de la santé préside le GNPIN et la personne responsable de la division de la médecine curative est le NFP pour ECDC.

- Le Conseil Scientifique dans le domaine de la santé est un organe consultatif institué en 2005 auprès du Ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, composé de professionnels du domaine de la médecine. Sa mission consiste à élaborer et diffuser des recommandations de bonne pratique médicale, notamment dans le domaine de l'antibiothérapie, avec un groupe de travail spécifique.
- Le laboratoire national de la santé assure les missions surveillance microbiologique et de laboratoire de référence

C - Cadre juridique des actions

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Surveillance			
- *			
Bon usage des antibiotiques			
Lettre circulaire du conseil scientifique concernant la prescription d'antibiotiques du 23 janvier 2008 ¹⁸⁶	Ville et hôpital	- rappel ne pas utiliser les antibiotiques pour des infections virales - éléments diagnostiques et de décision	
Loi du 28 août 1998 sur les établissements hospitaliers (article 23)	Hôpital	- rationalisation de l'utilisation des médicaments	
Prévention des infections associées aux soins			
Loi du 28 août 1998 sur les établissements hospitaliers (articles 22 et 23)	Hôpital	- structures de prévention et de lutte contre l'infection nosocomiale, de sécurité, évaluation et qualité (en pratique : comité et un ou plusieurs infirmier(s)-hygiéniste(s)) - rapport annuel	Convention sur les incitants qualité pour les hôpitaux : prime annuelle pour les hôpitaux. Indicateurs portant sur hygiène hospitalière
Règlement grand-ducal du 13 mars 2009 : plan hospitalier national et structures d'évaluation et d'assurance qualité des prestations hospitalières	Hôpital	- Comité d'évaluation et d'assurance qualité des prestations hospitalières - rapport annuel	

¹⁸⁶ http://www.conseil-scientifique.lu/fileadmin/files/GT_antibiotiques/Prescription_antibiotiques_en_cas_de_grippe.pdf

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Evaluation			
Convention du 16 février 1996 entre l'Union des caisses de maladie et l'Entente des hôpitaux luxembourgeois, et Avenant n° 6 ¹⁸⁷ NB : premier texte incitant qualité en 1998	Hôpital	- convention budgétaire entre assurance – maladie et hôpitaux - prime de 2% du budget annuel selon l'évaluation des programmes « Incitants Qualité », dont hygiène hospitalière et infections nosocomiales	Convention sur les « incitants qualité » pour les hôpitaux : prime annuelle pour les hôpitaux. Indicateurs portant sur hygiène hospitalière et autres indicateurs qualité (auto-déclaration)

* Le règlement grand-ducal du 13 mars 2009 : « plan hospitalier national et structures d'évaluation et d'assurance qualité des prestations hospitalières » prévoit la mise en place d'un système de signalement et de surveillance des infections nosocomiales à l'hôpital, sans mention spécifique de la surveillance des résistances bactériennes aux antibiotiques. La Direction de la santé, division de la médecine curative surveille l'application de ce texte.

La surveillance des consommations d'antibiotiques en ville est assurée par l'assurance-maladie (qui fournit aussi les données à ESAC). L'assurance-maladie assure notamment un suivi des prescriptions pour des pédiatres et des généralistes et élabore et adresse à chaque prescripteur un rapport par discipline, avec des comparaisons par année et par rapport aux autres pays.

Les recommandations de traitement antibiotique sont élaborées et diffusées par le Conseil scientifique¹⁸⁸. Un document de référence pour tous les médecins est constitué par « The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Belgian/Luxembourg edition ».

D - Evaluation et bilan de la situation

En dehors des données recueillies par les réseaux de surveillance européens EARSS et ESAC, il n'y a pas de rapport ou bilan national de la situation en matière d'utilisation des antibiotiques et de résistance bactérienne. Les données EARSS et ESAC sont utilisées pour le suivi de la situation nationale.

E - Budget

Aucun budget spécifique au bon usage des antibiotiques n'avait été individualisé.

F - Campagnes d'information

Des campagnes de sensibilisation à l'usage des antibiotiques ont été conduites en 2004, 2005, 2006. En 2007, la campagne a porté sur les règles d'hygiène pour prévenir les infections et leur transmission. En 2008, le message portait sur le fait que les antibiotiques ne sont pas actifs sur les virus.

¹⁸⁷ Convention du 16 février 1996 entre l'Union des caisses de maladie et l'Entente des hôpitaux luxembourgeois, conclue en exécution de l'article 74 et suivants du Code des assurances sociales et Avenant no 6 à la convention du 16 février 1996 entre l'Union des Caisses de Maladie et l'Entente des Hôpitaux. (Mémorial A-2008-134 du 08.09.2008, p. 2008)

¹⁸⁸ site du conseil scientifique : <http://www.conseil-scientifique.lu/index.php?id=64>

G - Commentaires

Le bon usage des antibiotiques au Luxembourg fait l'objet de recommandations, d'actions éducatives et d'incitations. Pour les hôpitaux, les activités sont intégrées au bon usage des médicaments en général et à la lutte contre les infections nosocomiales.

De par la petite échelle de ce pays, les réseaux de surveillance européens sont les systèmes privilégiés de recueil et de diffusion d'information.

Section XI : Pays-Bas

Au début des années 2000, les Pays-Bas présentaient la consommation d'antibiotiques la plus faible en Europe (10 DDJ/ 1000 habitants/jour en 1999, avec une moyenne des pays participants à 20), ainsi que des taux de résistance parmi les plus bas en 2001 : moins de 1% de *S. aureus* résistants à la méticilline et 1% de *S. pneumoniae* de sensibilité réduite à la pénicilline¹⁸⁹.

A - Le corpus normatif

Des lois, des décrets (besluit-publieke-gezondheid) et autres textes réglementaires équivalents (regeling-publieke-gezondheid) fixent des exigences en matière de santé.

B - Organisation nationale

1 - Stratégie et mécanisme intersectoriel de coordination

Suite aux recommandations au ministre du Conseil national de recherche en santé en décembre 2000¹⁹⁰, le groupe de travail sur la politique antibiotique SWAB (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid) a été désigné en 2001 comme étant le groupe de travail officiel chargé de la stratégie nationale [Prins 2008]. Il n'existe pas de document spécifique décrivant la stratégie nationale : il faut se référer aux objectifs des groupes de travail SWAB et du groupe de travail sur la prévention des infections (WIP) pour ce qui concerne les mesures d'hygiène et de prévention de la transmission, comme, par exemple les recommandations nationales en matière de prévention et gestion des cas de SARM. Chaque année, le programme de travail de SWAB est soumis au ministère de la santé (soumission via l'institut national de santé publique (RIVM) depuis 2008).

SWAB a été créé en 1996 par trois sociétés savantes : la société de pharmacie hospitalière, d'infectiologie et de microbiologie médicale. Ses missions sont de prévenir et maîtriser les résistances aux anti-infectieux et contribuer ainsi à la qualité des soins. Pour cela, les objectifs de SWAB sont d'optimiser l'utilisation des antibiotiques

- en diffusant des recommandations de traitement,
- en surveillant l'utilisation et en évaluant la qualité des prescriptions,
- en contribuant à la sensibilisation et à l'information sur les résistances aux antibiotiques,
- en encourageant la recherche, notamment en matière de mécanisme de résistance et de lien entre l'utilisation des antibiotiques et les résistances.

¹⁸⁹ Rapport EARSS 2001 : http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%20rapport%202001_tcm61-25026.pdf

¹⁹⁰ Avis du Conseil national sur la recherche en Santé, décembre 2000 (en néerlandais) : <http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/antibioticaresistentie>

2 - Rôle des institutions

- Le ministère de la santé, du bien-être et du sport (<http://www.minvws.nl/en/> http://www.minvws.nl/en/themes/infectious_diseases/default.asp) finance SWAB et le groupe de travail sur la prévention des infections (WIP). Il assure la tutelle des organismes et agences publiques intervenant dans le domaine de l'usage rationnel des antibiotiques
- L'inspection de la santé (Inspectie voor de Gezondheidszorg, IGZ) contribue au renforcement de la santé publique, en veillant à la mise en œuvre effective des mesures de prévention, de la qualité dans les services de santé. Elle transmet des avis au ministère de la santé et peut, à l'issue des inspections, prononcer des avis, des mises en demeure aux services de soins concernés afin qu'ils assurent la qualité des soins¹⁹¹.
- L'institut de santé publique (RIVM, <http://www.rivm.nl/en/>) assure les missions de surveillance. Il pilotait, jusqu'en 2010, le réseau européen EARSS de surveillance de la résistance aux antibiotiques. Le ministère l'a investi d'un rôle plus important de coordination des activités nationales en matière de prévention des résistances bactériennes, en lien avec SWAB (lettre de mission).

C - Cadre juridique des actions

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Surveillance			
Décret du 27 Octobre 2008 (santé publique) et Réglementation, 18 Novembre 2008, no. PG/ZP-2.892.655	Ville	<ul style="list-style-type: none"> - classification des infections à SARM dans le groupe C des maladies à déclarer - conditions = déclaration des épidémies à SARM dans la communauté 	
Recommandations WIP sur les SARM ¹⁹²	Hôpital	<ul style="list-style-type: none"> - envoi des souches au RIVM 	
Bon usage des antibiotiques			
Avis du Conseil de la Santé, 1976*	Hôpital	<ul style="list-style-type: none"> - élaboration de recommandations pour le bon usage des antibiotiques 	
Prévention des infections associées aux soins			
Recommandations et avis en application de la loi générale sur la qualité des soins de 1996 et de la loi sur les professionnels de santé de 2001 (article 40) ¹⁹³ . <ul style="list-style-type: none"> - lettre ministérielle de 1995 aux institutions de soins - avis du Conseil de Santé 1990** 	Ville, Hôpital	<ul style="list-style-type: none"> - obligation générale de se conformer à des critères de qualité dont la définition revient aux professionnels de la spécialité concernée - définition du soin responsable, évaluation et amélioration de la qualité. - respect des recommandations de WIP - comité et équipe de lutte contre l'infection (hôpitaux) 	Inspection de la santé Accréditation pour les hôpitaux volontaires

¹⁹¹ Voir le site de IGZ : http://www.igz.nl/english/enforcement_measures/

¹⁹² Sur le site de WIP http://www.wip.nl/UK/free_content/Richtlijnen/MRSA%20hospital.pdf

¹⁹³ Loi sur les professionnels de santé (disponible en anglais - Professional health care Act, 2001: http://english.minvws.nl/includes/dl/openbestand.asp?File=/images/big-eng_tcm20-108338.pdf)

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Prévention des infections associées aux soins (suite)			
Guide - Recommandations WIP concernant la prévention de la transmission de <i>S. aureus</i> résistant à la méticilline	Ville, Hôpital	- identification des patients porteurs de SARM et traitement/ décolonisation - respect des règles d'hygiène par tous les professionnels de santé	Inspection de la santé
Evaluation			

* cité par Schouten 2005

** modifié par Van den Broek 2007.

*** L'inspection de la santé utilise les recommandations de WIP et de SWAB comme référentiels en cas de plainte, de programme systématique d'inspection (endoscopes par exemple) et en cas de contrôle. Ce type d'évaluation de conformité devrait être réalisé dans le cadre de l'accréditation (volontaire) par l'institut d'accréditation des hôpitaux (NIAZ : Nederlands Instituut voor Accreditatie in de Zorg) pour la prévention des infections¹⁹⁴.

La surveillance de la consommation des antibiotiques est volontaire. Le rapport annuel Nethmap est établi à partir des données de 90% des pharmacies (données de la fondation pour les statistiques pharmaceutiques et extrapolées à 100%, dispensation aux maisons de retraite exclues). En ce qui concerne les hôpitaux, 60% participent volontairement au recueil des données de consommation (ces données alimentent le réseau ESAC). La surveillance des infections nosocomiales est aussi volontaire dans le cadre du réseau Prezies (<http://www.prezies.nl/>) coordonné par le RIVM en lien avec l'institut pour la qualité.

Les recommandations de traitement sont élaborées et diffusées par SWAB pour ce qui concerne les établissements de santé et par le collège hollandais des médecins généralistes pour les soins de ville. Ces recommandations de traitement ne sont pas officiellement labellisées ou adoptées par un organisme officiel, ceci n'étant pas indispensable dans le contexte hollandais compte tenu du processus d'élaboration pluridisciplinaire reconnu par les professionnels.

Si la formation continue est obligatoire pour tous les médecins, les thèmes de formation sont libres et fixés en fonction de la spécialité.

D - Evaluation et bilan de la situation

Chaque année, un rapport sur l'utilisation des antibiotiques et l'état des résistances bactériennes dans les secteurs de la médecine humaine et animales est élaboré : NethMAP.

E - Budget

Il n'y a pas de budget spécifique identifié pour les actions de bon usage des antibiotiques. Le budget de SWAB est approuvé par le ministère de la santé après avis du RIVM.

¹⁹⁴ Critères 414 du référentiel d'accréditation accessible en anglais sur le site de NIAZ : <http://en.niaz.nl/>

F - Campagnes d'information

Une action de communication nationale avec mise en place d'un site internet et diffusion d'outils éducatifs a été réalisée à l'occasion de la première journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques en 2008¹⁹⁵.

G - Commentaires

La qualité des soins repose sur l'implication des professionnels de santé qui appliquent les recommandations de WIP et SWAB pour répondre à l'obligation légale de dispenser des soins responsables. Il est toutefois intéressant de constater qu'un rapport de la cour des comptes sur la mise en œuvre de la loi sur la qualité des institutions de soins concluait que l'auto-régulation n'avait pas produit les effets espérés¹⁹⁶. Le rapport recommandait la formulation d'exigences concrètes, mesurables et la définition des actions à conduire en cours de non-conformité. Le Ministère de la santé avait répondu en 2009 étudier les actions complémentaires à conduire en soulignant les progrès effectués depuis la promulgation des lois sur la qualité.

Section XII : Suède

Le problème de la résistance aux antibiotiques a émergé en Suède au début des années 1990 [Struwe 2008] avec l'augmentation de la résistance des pneumocoques aux pénicillines en ville, notamment dans le sud du pays. La Suède reste toutefois un pays qui a les taux de résistance et une consommation d'antibiotique parmi les plus bas d'Europe. A la fin des années 1990, la Suède enregistrait une consommation d'antibiotiques parmi les plus faibles (16 DDJ/ 1000 habitants/jour en 1999, avec une moyenne des pays participants à 20), ainsi que des taux de résistance très faibles, < 1% notamment pour SARM.

A - Le corpus normatif

Les lois (« Proposition » en suédois) sont adoptées par le Parlement. Elles sont complétées par des textes réglementaires, préparés par le gouvernement (ministère), qui sont de véritables compléments à la loi, type décret (« Förordning »). D'autres textes réglementaires, élaborés par la direction nationale de la santé (Socialstyrelsen) apportent des précisions complémentaires : « Socialstyrelsens föreskrifter » (SoSFS). L'ensemble des textes est regroupé dans un code de la Santé : Socialstyrelsens författningssamling (SFS).

B - Organisation nationale

1 - Stratégie

a. Fondements juridiques

A partir d'un projet établi par la Direction de la Santé en 2000, la stratégie de prévention de la résistance aux antibiotiques et des infections associées aux soins a

¹⁹⁵ <http://www.rivm.nl/cib/themas/Antibiotica/index.jsp>

¹⁹⁶ Site de la cour des comptes. Audit of the implementation of the Care Institutions (Quality) Act, 10 June 2009 : http://www.rekenkamer.nl/english/News/Audits/Introductions/2009/06/Implementation_of_the_Care_Institutions_Quality_Act

été adoptée par le Gouvernement le 1^{er} décembre 2005 et présente donc un statut équivalent à une loi : “*Strategi för ett samordnat arbete mot antibiotikaresistens och vårdrelaterade sjukdomar Prop. 2005/06:50*”¹⁹⁷.

b. Champ d'application et contenu

La stratégie concerne à la fois l'utilisation des antibiotiques et les infections associées aux soins. Elle souligne le rôle des acteurs locaux et régionaux ainsi que la nécessité d'une collaboration internationale. Elle vise la santé humaine, le domaine vétérinaire ainsi que l'utilisation d'antibiotiques dans la chaîne alimentaire et l'environnement.

Les actions à mener de façon coordonnée visent à¹⁹⁸ :

- surveiller les prescriptions et les ventes d'antibiotiques chez l'homme et l'animal,
- prévenir les infections en médecine humaine (par la vaccination et la prévention des infections associées aux soins, y compris en maison de retraite) et dans l'élevage
- interdire l'utilisation de gènes de résistance aux antibiotiques dans l'agriculture
- améliorer les connaissances en matière d'utilisation des antibiotiques dans tous les secteurs, et en matière de diagnostic.

La direction nationale de la santé est responsable de la mise en œuvre et du suivi de la stratégie. Un financement de 1 million d'euros par an est attribué au mécanisme de coordination intersectoriel, Strama.

2 - Mécanisme intersectoriel de coordination : groupe de pilotage de la stratégie d'utilisation rationnelle des antibiotiques et de prévention de la résistance, Strama

a. Fondements juridiques

Le groupe de pilotage de la stratégie d'utilisation rationnelle des antibiotiques et de prévention de la résistance, Strama (Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens) a été mis en place dès 1995 auprès de l'Institut suédois de contrôle des maladies infectieuses. Il existait donc avant sa désignation comme mécanisme intersectoriel [Mölstad 1999]. Il a été officialisé en 1996 et son mandat modifié en 2006 par voie réglementaire pour mieux répondre aux critères du mécanisme intersectoriel, notamment en lien avec le milieu vétérinaire¹⁹⁹.

b. Champ d'application et mission

Strama peut prendre toute initiative en lien avec la santé humaine. Il rassemble l'agence des produits de santé, la direction de la santé. Il associe aussi les comités régionaux, la société savante médicale, les représentants des pharmaciens. La coordination avec le secteur vétérinaire a été renforcée avec la création d'un Strama vétérinaire (STRAMA VL) qui figure dans la stratégie. Un financement gouvernemental existe depuis 2000. Des comités Strama régionaux ont été établis. La formalisation de

¹⁹⁷ Le document comporte 97 pages exposant la problématique et les actions à conduire. Disponible sur internet : <http://www.regeringen.se/sb/d/108/a/54774>

¹⁹⁸ English summary factsheet no. 8, may 2006: strategy to prevent antibiotic resistance and healthcare-associated infections (<http://soapimg.icecube.snowfall.se/strama/Prop%20Engelsk.pdf>)

¹⁹⁹ Förordning (1996:609 § 10), Förordning (2006:1058) et Förordning (2007:1215 § 7 and 8) med instruktion för Smittskyddsinstitutet

<http://www.riksdagen.se/webbnav/index.aspx?nid=3911&bet=1996:609>,

<http://www.riksdagen.se/webbnav/?nid=3911&bet=2007:1215>

leurs missions et de leur financement par les comtés régionaux est en voie d'officialisation [Struwe 2008, Mölsted 2008b]. Un lien fort existe avec les actions de prévention des infections associées aux soins à travers la conduite d'enquêtes de prévalence, le programme de surveillance en réanimation (ICU-Strama) piloté par l'institut des maladies infectieuses et le lien avec la direction de la santé (voir *infra*).

3 - Rôle des institutions

- Ministère de la santé : direction nationale de la santé et du bien-être²⁰⁰ (Socialstyrelsen). Il n'y a pas d'équipe dédiée mais la mise en œuvre de la stratégie nationale fait partie des missions des services en charge des maladies infectieuses et / ou du médicament. La direction de la Santé élabore les stratégies en collaboration avec les autres acteurs impliqués, elle établit la réglementation nécessaire, assure la supervision du dispositif et collabore avec les organisations internationales. Ainsi, le correspondant national pour ECDC fait partie de la direction de la santé.
- L'institut suédois de contrôle des maladies infectieuses (SmittskyddsInstitutet, SMI), assure les fonctions de surveillance épidémiologique et est l'organisme de rattachement de Strama. Il a également l'expertise pour proposer des recommandations.
- Les 21 conseils de comté sont responsables de l'organisation des soins en général, et de la mise en œuvre des mesures nécessaires pour la prévention des infections. Ils sont regroupés en 6 régions, ce qui permet une collaboration pour l'organisation des activités de soins hautement spécialisées.
- L'association suédoise des autorités locales et régionales (SKL – pour l'acronyme suédois ou SALAR pour l'acronyme anglais : Swedish Association of Local Authorities and Regions) représente, au niveau national, les municipalités et régions.
- L'institut vétérinaire suédois (SVA) surveille les consommations d'antibiotiques et la résistance bactérienne chez les animaux.

²⁰⁰ d'après la traduction anglaise de Socialstyrelsen figurant sur tous les documents présentés en anglais : National Board of Health and Welfare

C - Cadre juridique des actions

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Surveillance			
Lois sur les médicaments (1996 :1156, 2005 :258) ²⁰¹	Ville et hôpital	- Enregistrement par les pharmacies des prescriptions selon un format prédéfini pour transmission	
Loi sur les maladies infectieuses : Smittskyddslag (2004:168) Réglementation : SOSFS 2004:5 (M) Föreskrifter Smittskyddsförordning (2004:255) SOSFS 2007:1 et SOSFS 2009:13 (E-BLSE)	Ville et hôpital	- déclaration obligatoire des infections "transmissibles" : nécessitant un isolement (PSRP depuis 1996, SARM depuis 2000). - Liste supplémentaire : nécessité d'investiguer pour déterminer d'où vient la maladie (identification des contacts) ERV (depuis 2000) et E-BLSE (depuis 2007)	
Recommandations 2007 de la direction de la santé ²⁰²	Ville et hôpital	Dépistage des BMR chez les professionnels de santé et les patients à risque	Contrôle par les autorités régionales (conseils de comté)
Bon usage des antibiotiques			
-			
Prévention des infections associées aux soins			
Loi 2005/06:50	Ville et hôpital	Principes de surveillance et de prévention, y compris la vaccination	Contrôle par les autorités de santé du respect des mesures nécessaires
Réglementation SOSFS 2007:19 (M), 27 Novembre 2007	Ville et hôpital (exception provisoire : maisons de retraite)	Hygiène de base obligatoire - tenue professionnelle : manches courtes - hygiène des mains (absence de bijoux et de montre, utilisation préférentielle des solutions hydro-alcooliques, port de gants, port de tablier de protection : précautions standard	Contrôle par les autorités de santé : programme national d'inspection ²⁰³ ou sur plainte ou demande
Recommandations d'experts pour la prévention des IAS, 2006 Soutenu et diffusé par la direction de la Santé (1 ^{ère} version en 1981)	Ville et hôpital	461 pages décrivant l'ensemble des mesures d'hygiène : précautions standard et complémentaire, nettoyage, désinfection et stérilisation, prévention des infections liées à l'environnement (légiionelles)...	

²⁰¹ Lag (1996:1156) om receptregister et Lag om läkemedelsförteckning SFS 2005:258. <http://www.riksdagen.se/webbnav/index.aspx?nid=3911&bet=1996:1156> et <http://www.notisum.se/rnp/sls/sfs/20050258.pdf>

²⁰² MRSA hos personal inom vård och omsorg – Ett kunskapsunderlag (2007-123-18) et Rekommendationer för handläggning av personal inom vård och omsorg avseende MRSA (2007-130-5), traduction en anglais disponible : <http://www.srga.org/MRB/mrbengpe.html>

²⁰³ Un programme national en 2006 d'inspection sur les mesures de prévention des IAS a été mené. La présence de procédures et protocoles était répandue mais leur observance basse a conduit à renforcer la réglementation en 2007 (hygiène de base).

Nature et date du texte	Champ d'application	Principales mesures	Incitation, évaluation, contrôle, sanction.
Prévention des infections associées aux soins (suite)			
Propositions de recommandations de Strama pour lutter contre les E-BLSE, 2007	Hôpital	- détection au laboratoire - prévention de la transmission - bon usage des antibiotiques pour éviter l'émergence et pour traiter les infections - prise en charge des patients porteurs	
Evaluation			
Réglementation patient et qualité (SOSFS 2005:12) ²⁰⁴	Hôpital et autre lieu de soins	Chaque hôpital et lieu de soins met en place et surveille son système qualité	Autorités de santé, en cas de plainte ou si inclus dans programme annuel de contrôle

Des recommandations de traitement antibiotiques sont élaborées par Strama, en collaboration avec l'agence suédoise des produits de santé. Elles s'appliquent en milieu hospitalier comme en ville²⁰⁵.

Les mesures applicables en matière de prévention des infections associées aux soins dans les hôpitaux ne comportent pas l'obligation de mettre en place un comité pluridisciplinaire ni d'avoir du personnel dédié selon un quota fixé nationalement.

D - Evaluation de la stratégie et bilan de la situation

L'évaluation de la mise en oeuvre de la stratégie fait partie des missions du ministère. Des données d'évaluation peuvent donc apparaître dans le bilan annuel d'activités du Ministère de la santé, mais pas forcément chaque année (prochain point prévu en 2010 d'après I. Riesenfeld-Orn). Le rapport annuel de Strama fait le bilan des actions menées dans le cadre de la stratégie nationale.

De plus, chaque année est publié un rapport comportant des données de consommation d'antibiotiques et de résistance bactérienne dans les milieux humains et vétérinaires : Swedres [Cars 2007]²⁰⁶.

Des études d'évaluation de la conformité des prescriptions aux recommandations ont été menées par Strama (par exemple pour l'otite, l'angine, la bronchite aiguë et l'infection urinaire non compliquée). En milieu hospitalier des enquêtes de prévalence ont permis de décrire les traitements antibiotiques dans des infections ciblées et d'observer une amélioration des pratiques après diffusion de recommandations et diffusion des résultats d'évaluation²⁰⁷.

²⁰⁴ Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2005:12) om ledningssystem för kvalitet och patientsäkerhet i hälso-och sjukvården

²⁰⁵ Exemple de recommandations de traitement antibiotique en anglais : <http://soapimg.icecube.snowfall.se/strama/treatment%20of%20rhinosinuitis,%20pharyngotonsillitis%20and%20acute%20otitis%20media%20in%20children.pdf>

²⁰⁶ Rapports en anglais accessibles à : <http://en.strama.se/dyn//,95,15.html>

²⁰⁷ Rapports annuels de Strama accessibles en anglais à : <http://en.strama.se/dyn//,95,15.html>

E - Budget

Chaque année, 1 million d'euros est attribué à Strama pour la conduite de ses actions et le financement de projet. Au niveau régional, des financements complémentaires peuvent être attribués aux groupes Strama régionaux.

F - Campagnes d'information

Depuis 2008, la Suède relaie la journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques en utilisant les outils mis à disposition au niveau européen. En 2009, un film spécifique a été réalisé.

Depuis le début des années 1990, des actions de sensibilisation dans les médias et auprès des patients, via des fiches d'informations, avaient été menées [Mölstad 2008a].

G - Commentaires

La Suède a mis en place un dispositif reposant sur la surveillance, la diffusion de recommandations, la réalisation d'enquêtes, type audits de pratiques de prescription en ville et hôpital avec retour d'information et diffusion de recommandations adaptées. Les actions d'amélioration de la qualité et de la sécurité reposent essentiellement sur la responsabilité des professionnels et il existe peu de contrôles par les autorités sanitaires. La stratégie adoptée est plutôt fondée sur la mise à disposition d'outils et la conduite d'actions face à la détection d'un problème émergent (SARM, E-BLSE). Il n'y a pas de système d'accréditation/certification pour les hôpitaux mais, selon la réglementation « patient et qualité » (SoSFS 2005:12), les hôpitaux et autres lieux de soins sont tenus de mettre en place et d'évaluer un système assurant qualité et sécurité des soins. Le signalement et l'analyse des événements indésirables graves sont également prévus par la réglementation²⁰⁸.

Le succès en termes de réduction des prescriptions d'antibiotiques en ville est attribué à la décentralisation via les groupes locaux de Strama ainsi qu'à une collaboration régulière avec les médias permettant un haut niveau d'information du public [Eurobaromètre 2010, Mölstad 2008a].

²⁰⁸ SOSFS 2005:28 :. Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om anmälningsskyldighet enligt Lex Maria - Contient de la réglementation (Föreskrifter) et des recommandations (Allmänna råd, conseil) <http://www.socialstyrelsen.se/sosfs/2005-28>

Chapitre III : Typologie des cadres juridiques pour le bon usage des antibiotiques et étude de leur impact sur l'utilisation des antibiotiques et les résistances bactériennes

Les données recueillies au cours de notre enquête sur l'encadrement juridique du bon usage des antibiotiques complètent celles issues des auto-questionnaires que nous avons analysés pour la Commission européenne. En effet, le recensement des textes officiels a permis de préciser les moyens consacrés à rendre obligatoires certaines actions et à évaluer leur mise en œuvre. De plus, le processus de demande de communication des textes nous a permis d'objectiver des différences d'interprétation, par exemple concernant l'existence d'un plan d'action et d'une stratégie pour les Pays-Bas et le Luxembourg, ainsi que concernant la nature du texte officiel créant le comité national. Les contacts directs avec les experts, la consultation des textes et l'étude de la littérature ont ainsi permis une analyse détaillée des conditions de mise en œuvre du cadre juridique.

Aussi, l'étude des typologies de cadre juridique et de leur impact sur l'utilisation des antibiotiques et sur les résistances bactériennes, objet de ce chapitre III, s'appuie sur les données recueillies pour les 12 pays étudiés précédemment. Après une présentation synthétique des caractéristiques des cadres juridiques pour chaque domaine d'action considéré, nous avons cherché à identifier les Etats présentant des approches comparables en termes d'encadrement de l'usage prudent des antibiotiques et de la prévention des résistances bactériennes. La typologie établie a ensuite été confrontée à des indicateurs d'utilisation des antibiotiques et de résistance bactérienne.

§ I. Caractéristiques communes et spécificités des cadres juridiques selon leur champ d'application

La figure 10 illustre la fréquence et la nature des textes encadrant les principales activités concourant au bon usage des antibiotiques et à la maîtrise des résistances bactériennes. Le tableau 2 synthétise les principaux éléments du cadre juridique dans les 12 Etats étudiés.

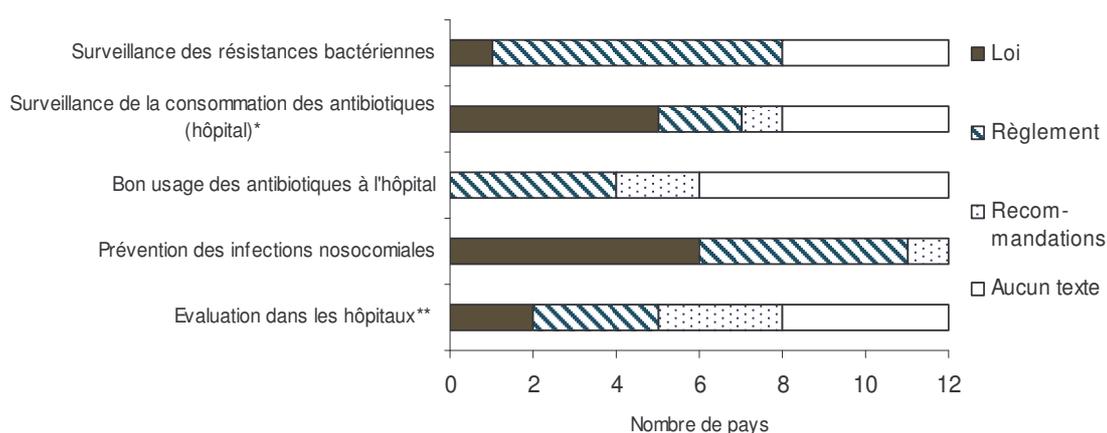


Figure 10 : Encadrement juridique des principales activités concourant à la maîtrise des résistances bactériennes et au bon usage des antibiotiques dans les 12 Etats de l'UE étudiés.

* La loi concerne le rôle de l'agence du médicament ou des pharmacies (Suède) en matière de recueil des données de ventes

** Ont été assimilées à des recommandations en matière d'évaluation : i) en Italie, évaluation de la prévention des infections nosocomiales dans 11 régions via l'accréditation ; ii) au Luxembourg : « incitants qualité » des contrats entre hôpitaux et assurance-maladie prenant en compte des critères de bon usage des antibiotiques et de lutte contre les infections nosocomiales.

Tableau 2 : Cadre juridique appliqué en 2009 aux principaux domaines d'un usage prudent des antibiotiques dans 12 Etats membres de l'UE.

Pays		Allemagne	Angleterre	Autriche	Belgique	Danemark	Espagne	France	Irlande	Italie	Luxembourg	Pays-Bas	Suède
Organisation	Nom de la stratégie nationale et plan d'actions ^a	German Antimicrobial Resistance Strategy (DART)	UK antimicrobial resistance strategy and action plan	-	Plan stratégique du comité belge de coordination de la politique antibiotique	-	-	Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques	Strategy for the Control of Antimicrobial Resistance in Ireland (SARI)	-	-	Objectifs et missions du groupe de travail sur les antibiotiques	Prévention de la résistance aux antibiotiques et des infections associées aux soins
	Autorité responsable	Ministère	Ministère		Ministère			Ministère	Ministère			Groupe de travail	Gouvernement
	Année	2008	2000		2003			2001	2001			2001	2005
	Commission nationale de coordination	Groupe de travail DART	ARHAI	Mécanisme intersectoriel de coordination	BAPCOC	-	-	Comité de suivi du plan	SARI	-	GNPIN	SWAB	STRAMA
	Texte de création	nd	Missions GdT,	nd	R			R	Missions GdT,		R	Missions GdT,	R
	Année	2008	2000	2002	1999		2002	2001		1997	2001	2006	
Actions	Surveillance des résistances bactériennes	Loi + R	R	-	R	R	-	R	R ^b	-	-	R	R
	Surveillance de la consommation d'antibiotiques (hôpital)	-	R	-	R	Loi	Loi ^c	Loi ^c + R	Reco	Loi ^c	-	-	Loi
	Organisation du bon usage des antibiotiques (hôpital)	-	R	-	R	-	R	R	Reco	-	-	Reco	-
	Prévention des infections nosocomiales	Loi	R	Loi	R	R	R	Loi	Loi	R	Loi	Reco	Loi
	Année (dernière actualisation)	2000	2009	2009	2007	2009	1987	2009	2007	1988	1998	nd	2007
Evaluation	Evaluation de l'application dans les hôpitaux	Loi	R		R			R	Loi	Accréditation ^d	Incentifs qualité ^e	Accréditation ^d	

nd : non disponible ; GdT : groupe de travail soutenu par le ministère de la santé ; R : réglementation.

^a lors de l'enquête pour la Commission européenne, les Etats n'ayant pas de stratégie ont indiqué en avoir une en préparation. Le Luxembourg a précisé avoir une stratégie mais celle-ci ne fait pas l'objet d'un document formalisé.

^b Le règlement fixe la liste des infections à signaler, la recommandation précise les données de résistance à recueillir.

^c Loi inscrivant parmi les missions des agences du médicament le recueil de données sur les ventes de médicaments, via les entreprises pharmaceutiques ou les pharmacies (Danemark)

^d l'accréditation des hôpitaux inclut des critères portant sur la lutte contre les infections nosocomiales (dans certaines régions seulement en Italie, accréditation volontaire aux Pays-Bas)

^e incitation financière dans le cadre des conventions entre hôpitaux et assurance-maladie si conformité à des critères de maîtrise des infections nosocomiales et de bon usage des antibiotiques

Section I : Stratégie, plan d'actions et commission nationale : encore en voie de généralisation

En ce qui concerne l'organisation générale, si les douze Etats étudiés avaient indiqué à la Commission européenne avoir un plan d'actions en place ou en cours d'élaboration, il est frappant de constater que seuls six d'entre eux avaient, en 2009, une stratégie et un plan d'action en matière d'usage prudent des antibiotiques formellement soutenus par les autorités sanitaires nationales. La Suède est le pays où la stratégie avait le plus fort soutien puisque qu'elle avait fait l'objet d'une loi, adoptée par le Parlement et décrivant de façon assez précise les axes de travail.

Aux Pays-Bas, le Ministère de la santé finançant et soutenant les actions du groupe national SWAB, il était admis que les objectifs et missions du SWAB constituaient la stratégie nationale ; le programme d'actions annuel tenait lieu de plan d'action national. Le Luxembourg avait indiqué à la Commission européenne avoir une stratégie et un plan d'action, alors que, formellement, les activités de promotion du bon usage des antibiotiques faisaient partie des missions de chacune des instances ou autorités compétentes sans qu'il y ait de document stratégique.

Le champ d'application de la stratégie et du plan d'actions couvrait les soins de ville et les soins hospitaliers. Dans quatre Etats, les actions concernaient à la fois la prévention des infections associées aux soins et l'usage prudent des antibiotiques. En outre, une coordination forte existait en France et aux Pays-Bas entre les instances définissant les actions menées dans ces deux domaines. Au Luxembourg, c'est la même commission nationale qui traitait des deux sujets.

Enfin, les Etats qui ont développé des plans d'actions pour la sécurité des patients (Angleterre, Danemark, Espagne notamment) y ont intégré les actions de lutte contre les infections associées aux soins et la promotion du bon usage des antibiotiques. Il apparaît toutefois utile de fixer des objectifs clairs de performance dans ces domaines, au sein de la prévention des risques liés aux soins en général.

Trois Etats n'avaient pas encore établi de commission nationale correspondant au mécanisme intersectoriel de la recommandation européenne ; en réponse au questionnaire de la Commission européenne, ils avaient indiqué que cette commission serait prochainement établie. Moins de la moitié des commissions avaient été créées par un texte réglementaire de type décret ou arrêté, et trois par décision du ministère de la santé. Pourtant, cette officialisation confère un mandat clairement défini et, sans doute, une meilleure visibilité pour l'ensemble des professionnels de santé, y compris les décideurs hospitaliers. Les documents de mise en place des groupes de travail en Allemagne et Autriche n'ont pu être fournis par les correspondants nationaux.

Section II : Surveillance : un cadre différent selon l'objet

La surveillance mise en place dans le cadre de projets de recherche financés par l'Union européenne, que ce soit pour les infections associées aux soins (IPSE), la résistance aux antibiotiques (EARSS) et les consommations d'antibiotiques (ESAC), a sans doute limité le besoin de cadre juridique dans ce domaine.

En fait, la surveillance des résistances faisait souvent partie, d'une part, des missions des laboratoires nationaux de référence et, d'autre part, des actions de surveillance mises en place dans les hôpitaux en lien avec les activités de lutte contre les infections nosocomiales. Des données plus ou moins complètes selon les Etats sont donc

disponibles, par le biais de systèmes régionaux, nationaux ou professionnels fonctionnant de manière continue d'une année sur l'autre, ou de projets de recherche ponctuels.

Le cadre juridique développé porte sur la notification, la déclaration obligatoire de certains micro-organismes ciblés, notamment *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline : notification de cas individuels pour s'assurer de la mise en œuvre d'actions appropriées dans les Etats où ces souches restent rares (Danemark et Suède), notification de cas groupés survenant hors de l'hôpital pour les Pays-Bas, surveillance (avec parfois déclaration via un rapport annuel ou un système de recueil spécifique) de taux annuel pour cinq autres Etats (Angleterre, Allemagne, Belgique, France, Irlande). Trois Etats ont instauré un dispositif de notification pour les entérocoques résistants aux glycopeptides (bactériémies en Angleterre, tout cas de colonisation ou infection en France et en Suède), et la Suède pour les entérobactéries produisant des BLSE. En France, le décret sur le signalement des infections nosocomiales prévoit, de plus, le signalement de tout micro-organisme présentant une résistance rare ou nouvelle. L'absence de cadre juridique définissant l'objet de la surveillance et le circuit des informations n'empêche pas l'existence de recommandations nationales pour la gestion des cas [Kalenic 2010].

En matière de surveillance des consommations d'antibiotiques, quatre Etats (Danemark, Espagne, France, Italie) disposent d'une loi définissant, parmi les missions de l'agence nationale du médicament, le recueil de données sur les ventes ou dispensations de médicaments. Toutefois, les données ainsi recueillies ne sont pas systématiquement exploitées. Par exemple, en Italie et en Espagne, les données fournies à ESAC sont celles issues des données de remboursement, alors que des études ont souligné la différence existante entre les quantités remboursées et les quantités vendues selon les informations de la société International Medical Statistics (IMS) Health [Campos 2007, Gagliotti 2009]. Lorsqu'une réglementation ou une recommandation est citée, elle concerne la surveillance par les hôpitaux eux-mêmes, avec déclaration aux autorités sanitaires de façon annuelle (Belgique, France, Irlande) ou vérification dans le cadre des visites de la Care Quality Commission en Angleterre.

Section III : Bon usage des antibiotiques : un domaine peu encadré

En matière d'usage prudent des antibiotiques, il faut souligner l'absence d'encadrement par les autorités sanitaires en ville, et le caractère peu fréquent et peu contraignant de l'encadrement à l'hôpital. Six pays avaient une réglementation ou des recommandations officielles portant sur l'organisation du bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Des recommandations de traitement antibiotiques, reconnues et approuvées par les autorités sanitaires, étaient rapportées en Belgique, en France et au Royaume-Uni.

En cela, le bon usage des antibiotiques se différencie de la lutte contre les infections nosocomiales, qui se caractérise par l'antériorité et la généralisation d'un encadrement juridique, y compris pour les soins de ville dans certains Etats comme l'Allemagne, la France, l'Irlande, l'Angleterre. La nature des exigences et les modalités de contrôle varient toutefois selon les Etats.

Plusieurs raisons peuvent expliquer cet état de fait.

L'utilisation des antibiotiques en ville relève, dans la plupart des Etats, d'actions conduites par les organismes de sécurité sociale et d'assurance maladie. Ceux-ci ont

connaissance des prescriptions et peuvent donc agir sur l'information des prescripteurs, la diffusion de messages éducatifs et d'information et l'organisation de campagnes grand public pour l'information des patients. Toutes ces actions, qui ont montré leur utilité et leurs limites, notamment en France et en Belgique [Goossens 2006, Sabuncu 2009, Huttner 2010], sont menées en dehors d'un cadre juridique spécifique. Elles relèvent de programmes d'action des organismes de sécurité sociale, avec comme objectif premier de réduire les dépenses indues en limitant les prescriptions inappropriées.

Que ce soit en ville ou à l'hôpital, agir sur la prescription médicale, en imposant des contrôles et des restrictions sur les durées de prescription ou sur la nature des antibiotiques pouvant être prescrits, remet en cause le principe de « liberté de prescription ». Certes, en France, le code de déontologie médicale précise que les soins doivent être ceux nécessaires à la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins (*Code santé publ.*, art. R. 4127-8), fondés sur les données acquises de la science (*ibid.*, art. R. 4127-32), impliquant le respect de recommandations de bonnes pratiques et de références médicales. Dans un contexte d'évolution des techniques et des connaissances, harmoniser les stratégies thérapeutiques, sur la base de protocoles étayés par les preuves scientifiques et élaborés dans un cadre précis et validé, est une nécessité pour garantir l'égalité d'accès à des soins de même qualité. Les difficultés sont davantage liées aux conditions de diffusion de ces bonnes pratiques dans la communauté médicale [Caniard 2002, Cooke 2007]. En matière d'antibiothérapie, une difficulté supplémentaire résulte de la prise en compte d'un rapport bénéfice/risque pour la collectivité en complément du rapport bénéfice/risque pour le patient lorsqu'il s'agit de ne pas prescrire un traitement ou de le modifier en cours de traitement (pour des antibiotiques avec un spectre d'action plus étroit notamment).

Par ailleurs, contrairement au domaine de la prévention des infections associées aux soins, pour lequel les actions à mettre en place pour réduire effectivement la fréquence de ces infections ont été identifiées et largement diffusées depuis le début des années 1970²⁰⁹, les études portant sur les programmes d'amélioration de l'utilisation des antibiotiques n'apportent pas toujours suffisamment d'éléments probants concernant leur coût-efficacité, leur faisabilité dans différentes structures ou systèmes de soins [Davey 2005]. Il en résulte évidemment une difficulté pour les autorités de santé à déterminer les exigences pouvant faire l'objet d'une réglementation.

Section IV : Evaluation et contrôle : des situations contrastées

Les moyens de vérification par les autorités sanitaires de la mise en place des mesures étaient plus importants pour le secteur hospitalier que pour la ville. La situation était hétérogène selon les Etats.

Il n'y avait pas de système obligatoire contraignant en Italie et aux Pays-Bas : l'évaluation, ciblée sur des critères de lutte contre les infections nosocomiales, était réalisée dans le cadre de l'accréditation des hôpitaux. Au Luxembourg, la conformité à des critères de bon usage des antibiotiques et de lutte contre les infections nosocomiales était encouragée par des bonus financiers ("incitants qualité") dans le cadre des contrats entre assurance maladie et hôpitaux.

En Allemagne et en Irlande, des lois générales relatives à l'exercice des professionnels de santé prévoyaient des inspections par les autorités de santé, avec des pénalités et

²⁰⁹ La référence aux données de l'étude Senic [Haley 1985] est faite dans la plupart des documents nationaux (Italie, Espagne, France initialement, Pays-Bas).

sanctions en cas de non conformité. La fréquence de ces inspections n'était pas précisée.

Les dispositifs d'évaluation les plus complets pour les hôpitaux avaient été développés en Angleterre, Belgique, France et Irlande et incluaient

- des visites ciblées par les autorités de santé et/ou les institutions nationales en charge de vérifier la conformité à des critères de qualité,
- la transmission régulière d'informations aux autorités de santé : taux de résistance bactérienne, consommation d'antibiotiques, indicateurs de structure et processus.

En complément, la diffusion publique d'information sur chaque hôpital était organisée en Angleterre, France et Irlande.

Un bilan de la mise en œuvre de la stratégie nationale avait été dressé par quatre des six Etats ayant adopté une stratégie soutenue par le ministère de la santé. Des rapports nationaux sur la situation en matière de résistance et de consommation d'antibiotiques n'étaient pas élaborés régulièrement par tous les Etats.

L'évaluation des actions effectivement menées et de leurs résultats est pourtant d'une importance cruciale car elle permet d'objectiver les écarts éventuels, de les explorer et d'adapter les exigences aux difficultés rencontrées ainsi qu'aux évolutions épidémiologiques et organisationnelles. Toutefois, l'évaluation suscite des difficultés : elle implique l'adhésion des professionnels, la définition de méthodes et critères d'évaluation pertinents, la mise en place d'un système de collecte et d'analyse des données pour la prise de mesures adaptées. Ces derniers éléments peuvent être plus facilement réunis si les autorités sanitaires se dotent d'un support juridique approprié.

§ II. Des approches différenciées selon les Etats

Deux types d'approches stratégiques de prise en charge du problème de santé publique posé par le bon usage des antibiotiques et la prévention des résistances bactériennes ont été identifiés pour deux groupes de pays. Pour d'autres Etats, les approches développées pour le bon usage des antibiotiques ne présentaient pas de caractéristiques communes particulières.

Section I : Un cadre juridique développé et une forte implication des autorités sanitaires

En Angleterre, Belgique et France, le cadre juridique développé concernait de nombreux aspects, de l'organisation générale à la surveillance, l'organisation des hôpitaux et l'évaluation des actions menées. Les programmes d'actions nationaux incluaient de façon coordonnée les infections associées aux soins et étaient pilotés par les autorités de santé (via BAPCOC pour la Belgique). L'Irlande avait une approche comparable : en effet, même si les actions à conduire faisaient l'objet de recommandations et non de textes contraignants, leur application devient, de fait, quasi obligatoire en raison du système d'évaluation développé par les autorités sanitaires.

Une caractéristique importante de ces Etats, par rapport aux autres, est qu'ils ont mis en place un dispositif d'évaluation assez complet. Il comporte le recueil et le suivi

d'indicateurs en ville et à l'hôpital ainsi qu'une évaluation des programmes nationaux, ce qui permet une information du public sur la situation.

Il faut souligner que ces quatre Etats sont confrontés à des taux élevés de résistance bactérienne et de consommation antibiotique. Les programmes d'actions ont été mis en place au début des années 2000. Ces Etats ont vu s'améliorer leur taux de SARM et de *S. pneumoniae*. Les variations en matière de consommation d'antibiotiques sont plus délicates à évaluer (voir § suivant).

Section II : Des actions conduites par les professionnels de santé, reconnues par les autorités sanitaires

Un deuxième groupe d'Etats peut être distingué, rassemblant le Danemark, les Pays-Bas et la Suède.

Dans ces Etats, la stratégie nationale et l'ensemble des actions ont été définies et portées par les professionnels de santé eux-mêmes, sans nécessité d'un soutien spécifique des autorités sanitaires. Des structures et réseaux de surveillance, des groupes d'experts se sont mis en place, dans un contexte de faibles taux de résistance bactérienne en médecine humaine et de faible consommation d'antibiotiques.

Les systèmes de soins de ces Etats présentent des caractéristiques communes, en particulier un nombre de lits d'hôpital par habitants bien plus faible que dans ceux du premier groupe (médiane de ces trois Etats égale à 340 lits pour 100 000 habitants versus 590 pour les quatre Etats du premier groupe).

Le rôle des autorités sanitaires semble toutefois se renforcer.

Ainsi, en Suède, une évolution est à noter depuis cinq ans, avec la formalisation juridique des actions : adoption de la stratégie nationale sous forme de loi en 2005, officialisation de STRAMA qui existait depuis une dizaine d'années en 2006. De plus, des exigences réglementaires en matière d'hygiène ont été fixées en 2007 à la suite d'épidémies hospitalières et d'inspections thématiques ayant montré des manquements dans l'observance des mesures d'hygiène [Struwe 2008].

Au Danemark, il faut souligner que les préoccupations majeures concernent la santé animale qui ne fait pas l'objet de notre étude. Le ministère de la santé a toutefois diffusé en mai 2010, un document²¹⁰ décrivant un plan d'action pour lutter contre les résistances bactériennes.

Aux Pays-Bas, un rapport de la Cour des comptes sur la mise en œuvre de la loi sur la qualité des soins en juin 2009 a souligné l'échec relatif de l'autorégulation par les professionnels de santé et appelait le ministère à définir plus précisément les exigences à satisfaire et les mesures à prendre en cas de non-conformité²¹¹. Le ministre, dans sa réponse, tout en rappelant les progrès réalisés, reconnaissait la nécessité d'actions complémentaires.

²¹⁰ "Fælles antibiotika- og resistenshandlingsplan",

http://www.sum.dk/Aktuelt/Nyheder/Sundhedspolitik/2010/Maj/~media/Filer%20-%20dokumenter/Antibiotikaresistens/Handlingsplan_mod_antibiotikaresistens.ashx

²¹¹ Eléments d'information sur ce rapport sur le site de la Cour des comptes (Algemene rekenkamer) : http://www.rekenkamer.nl/english/News/Audits/Introductions/2009/06/Implementation_of_the_Care_Institutions_Quality_Act.

Section III : Des situations disparates, sans caractéristique véritablement commune

Pour les autres Etats : Allemagne, Autriche, Espagne, Italie et Luxembourg, aucune grande caractéristique commune ne peut être dégagée. Ces Etats n'avaient pas encore adopté de stratégie, ou très récemment dans le cas de l'Allemagne, et le cadre juridique était en conséquence peu développé. Toutefois, de nombreuses actions concourant à l'usage prudent des antibiotiques étaient conduites, dans le cadre de groupes professionnels, de projets de recherche, ou avec le soutien des autorités régionales, celles-ci bénéficiant d'une certaine autonomie dans le domaine de la santé en Allemagne, Autriche, Espagne et Italie. Par ailleurs, même en l'absence de stratégie formalisée, des actions sont conduites dans le cadre des missions propres à certaines institutions, comme au Luxembourg²¹².

Lors de notre enquête, il est apparu difficile d'avoir une vision d'ensemble des actions conduites dans les Etats où les actions sont déléguées aux régions. En Italie, le projet « INF-OSS » a d'ailleurs eu pour objet de recenser et décrire les projets et surveillances en cours en matière d'infection nosocomiale en 2006 dans les régions. Les variations d'implication selon les régions peuvent apparaître aussi dans les données de certaines études, comme l'étude ABS-international. Celle-ci a été menée dans une seule région d'Italie, et, pour l'Allemagne, la plupart des répondants se concentraient dans les régions du Sud et de l'Ouest [Koncan 2008, Kern 2008].

En Italie, la région Emilie-Romagne apparaît comme celle ayant mené le plus grand nombre d'actions, notamment avec une campagne d'information grand public, sous l'égide de l'agence régionale de santé.

En Espagne, les variations régionales (cf section VII chapitre précédent) s'atténueront peut-être avec le développement du programme de sécurité des patients qui donne un cadre national aux actions et évaluations à conduire. L'interrogation peut persister quant aux moyens dévolus par les différentes communautés autonomes au contrôle de l'application de la réglementation, notamment en matière de dispensation des antibiotiques par les pharmacies d'officine.

Pour faciliter la représentation des cadres juridiques adoptés par les pays, un score a été attribué selon la cotation figurant dans l'encadré 4. La figure 11 représente les scores relatifs²¹³ pour chacun des domaines de cadre juridique identifié, pour chaque groupe d'Etats.

²¹² Le Luxembourg a indiqué avoir une stratégie nationale dans l'enquête de la Commission européenne.

²¹³ C'est à dire le score rapporté au score maximal obtenu par un Etat, afin que la valeur maximale soit égale à 1 pour faciliter la représentation graphique.

Encadré 4 : Cotation affectée aux éléments du cadre juridique dans les 12 Etats étudiés

Domaine « Organisation nationale »

- Stratégie nationale :
 - 1 point si la stratégie correspond aux missions d'un groupe de travail ;
 - 2 points si la stratégie fait l'objet d'une loi ou d'un texte approuvé et diffusé par le Ministère.
- Antériorité de la stratégie :
 - 0,5 point si adoptée entre 2002 et 2007 ;
 - 1 point si adoptée avant la parution de la recommandation européenne.
- Commission nationale de coordination :
 - 0,5 point si un groupe national existe, ne correspondant pas à la définition du mécanisme intersectoriel de coordination ;
 - 1 point si la commission existe sous la forme d'un groupe de travail ;
 - 2 points si la commission a été créée par un texte juridique formel ou par une décision du Ministère chargé de la Santé.
- Lien avec le programme national de lutte contre les infections associées aux soins :
 - 1 point si liens entre les deux programmes,
 - 2 points si plan d'actions commun.
- Conduite de campagnes d'information :
 - 1 point si une action ponctuelle a été conduite (à l'occasion de l'EAAD 2008 par exemple) ;
 - 2 points si une ou deux campagnes nationales et/ ou des campagnes régionales ont été conduites ;
 - 3 points si plusieurs campagnes nationales, répétées au moins trois ans, ont été conduites.

Domaine « Surveillance »

- Surveillance de la consommation des antibiotiques en ville :
 - 1 point si une loi prévoit le recueil des données de consommation des médicaments sans qu'il y ait d'exploitation annuelle des données sur les antibiotiques ;
 - 2 points si une loi prévoit le recueil de données et que les données sur les antibiotiques sont exploitées annuellement.
- Surveillance de la consommation des antibiotiques à l'hôpital :
 - 2 points si une loi ou un règlement prévoit le recueil de données de consommation, exprimée en nombre de DDJ rapportées à l'activité, et leur exploitation annuelle par les hôpitaux.
- Surveillance des résistances bactériennes :
 - 2 points si la surveillance de certaines résistances bactériennes est prévue dans un règlement ou une loi

Domaine « Bon usage et Hôpital »

- Organisation pour le bon usage des antibiotiques dans les hôpitaux :
 - 1 point si des recommandations nationales, officielles, sont disponibles ;
 - 2 points s'il existe une réglementation.
- Existence de recommandations nationales de traitement :
 - 1 point si des recommandations, élaborées par une institution reconnue nationalement sont disponibles ;
 - 2 points si les recommandations sont approuvées/adoptées par les autorités sanitaires nationales.
- Prévention des infections :
 - 1 point si des recommandations nationales existent ;
 - 2 points si une réglementation ou une loi fixe des exigences de prévention.

Domaine « Evaluation »

- Evaluation dans les hôpitaux :
 - 1 point si un dispositif d'évaluation de la conformité dans les hôpitaux est prévu dans des recommandations ;
 - 2 points si le dispositif est établi par un règlement ou une loi.
- Evaluation de la mise en œuvre du plan d'action national : 1 point si un document d'évaluation existe.
- Evaluation de la situation nationale en matière d'utilisation des antibiotiques et de résistance bactérienne :
 - 0,5 point si un rapport ou bilan national a été publié ponctuellement,
 - 1 point si de telles publications sont régulières.

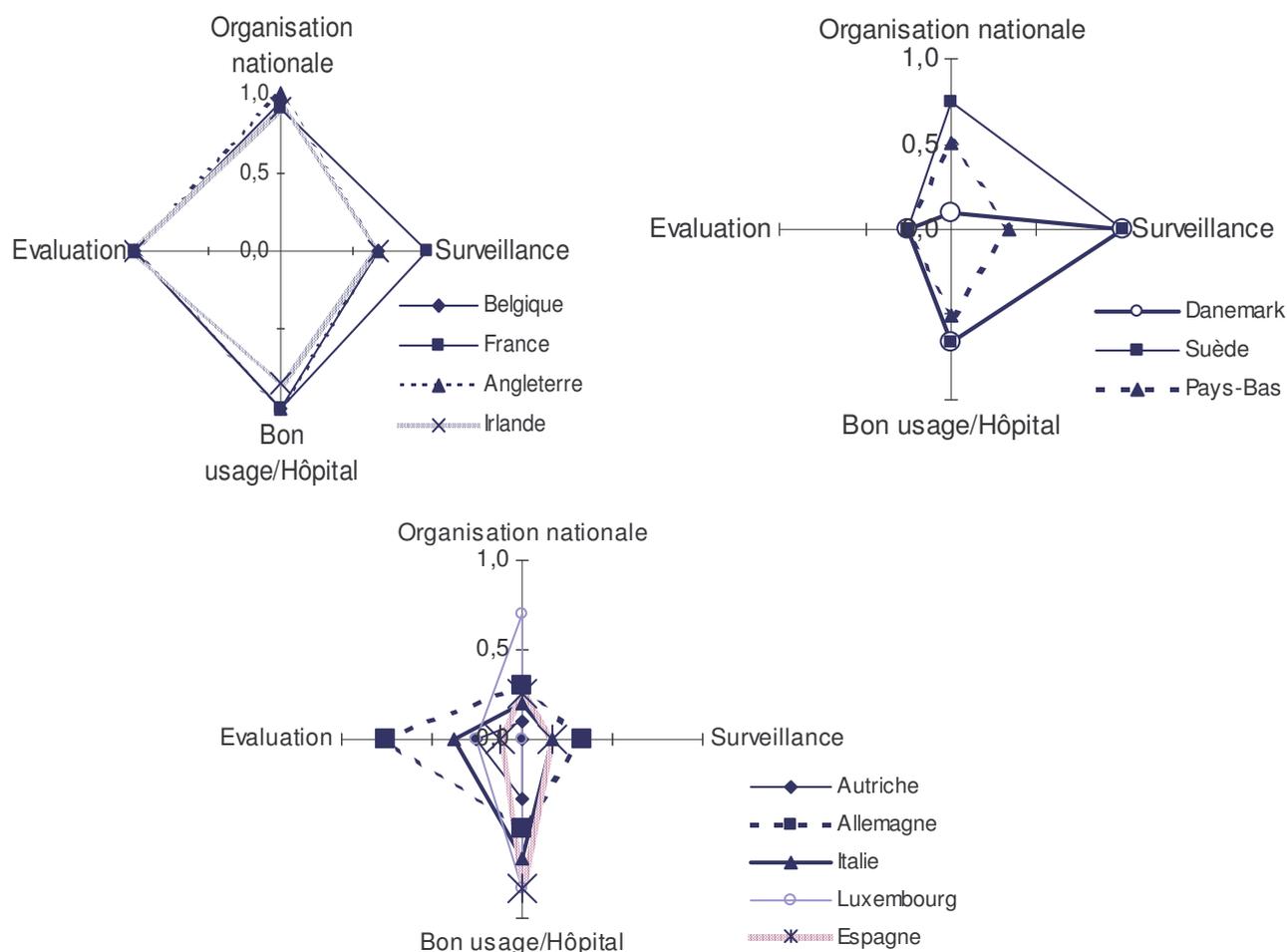


Figure 11 : Score relatif pour chaque domaine du cadre juridique, pour les trois groupes de pays

Les pays du groupe 1 avaient des scores élevés reflétant le cadre juridique dans les domaines de l'organisation nationale, de la surveillance, de l'organisation hospitalière et le bon usage des antibiotiques, et de l'évaluation.

Les Etats du groupe 2 avaient peu développé d'encadrement juridique pour l'évaluation. La situation était variable pour l'organisation nationale alors que la surveillance et le bon usage et l'organisation hospitalière étaient davantage encadrés (sauf aux Pays-Bas).

Les actions étaient peu encadrées dans les pays du groupe 3. Le domaine le plus fréquemment encadré était celui du bon usage et de l'organisation hospitalière.

Ainsi, les différences en termes d'encadrement juridique étaient importantes entre des Etats soumis depuis une dizaine d'années à la même recommandation européenne. Une évolution vers une plus grande harmonisation est en cours, grâce notamment aux partages d'expérience entre Etats, encouragés par l'action de la Commission européenne et de l'ECDC.

Section IV : Aspects socio-culturels et relations avec les encadrements juridiques

Les travaux de Geert Hofstede ont conduit à l'affectation de scores pour représenter des éléments socio-culturels caractérisant les pays et utiles à la compréhension des sociétés et de leur organisation. Cinq principales dimensions ont ainsi été décrites (encadré 5).

Encadré 5 : Définition des dimensions socio-culturelles [Hofstede 2003]

- L'index de distance au pouvoir (Power Distance Index, PDI) représente l'acceptation par les membres les moins puissants d'une organisation ou d'une institution d'une distribution inégale du pouvoir. Il représente donc l'inégalité vue « d'en bas » et suggère que le niveau inégalitaire de la société est accepté par les moins puissants autant que par les dirigeants.
- L'individualisme (IDV) représente le niveau d'intégration des individus dans des groupes. Dans une société individualiste, les liens entre individus sont distendus et chacun se préoccupe de soi-même et de sa famille. Dans une société plus collective, les individus sont intégrés dès la naissance dans des groupes, des familles élargies (oncles, tantes...) dans un objectif de protection. La notion de collectivité se rapporte ici non pas à l'Etat mais bien à l'organisation des individus en groupes. Cette dimension de l'organisation est un point fondamental des sociétés.
- La masculinité (MAS) versus son opposé, la féminité, renvoie à la distribution des rôles, autre élément-clé des sociétés. De façon générale, les valeurs portées par les femmes (modestie, soin et attention aux autres) diffèrent moins d'une société à l'autre que les valeurs véhiculées par les hommes, de combativité, compétition et assurance. Dans une société plus « masculine », les femmes seront davantage porteuses de valeurs de compétition mais moins que les hommes, d'où une différence entre les genres plus importantes que dans une société plus « féminine » où hommes et femmes auront des valeurs d'attention aux autres plus comparables.
- L'index d'évitement de l'incertitude (Uncertainty Avoidance Index, UAI) reflète la tolérance d'une société à l'incertitude et l'ambiguïté (et renvoie au final à la recherche de la vérité). Cet index indique dans quelle mesure les individus sont, du fait de leur culture, capables de s'adapter plus ou moins facilement à des situations nouvelles, inconnues, surprenantes et inhabituelles. Les cultures cherchant à éviter l'incertitude ont tendance à minimiser la probabilité de survenue de telles situations en adoptant des règles strictes, des lois, des mesures de sécurité, et, aux niveaux philosophique et religieux, cela se traduit par une croyance dans la vérité absolue. Les individus dans ces sociétés réagissent de façon plus émotionnelle. Dans les sociétés où l'incertitude est mieux acceptée, les individus sont davantage tolérants aux opinions différentes de celles auxquelles ils sont habitués, ils essaient de vivre avec le moins de règles possibles. Aux niveaux philosophique et religieux, cela se traduit par une possibilité de courants divers. Les individus dans ces sociétés sont davantage contemplatifs et expriment peu leurs émotions.
- La vision à long terme (long-term orientation, LTO) illustre la capacité à se projeter dans le futur, la persévérance, l'adaptation au changement. A l'opposé, une société orientée vers le court terme attache plus d'importance au passé et au présent, à la tradition, à l'accomplissement d'obligations sociales.

Ces concepts sont de plus en plus souvent utilisés dans le champ de la santé publique pour mieux éclairer les différences entre nations, notamment en termes de communication et de comportement vis-à-vis du système de soins [Meeuwesen 2009]. Ils auraient une plus grande valeur que la traditionnelle distinction entre pays d'Europe du Nord, du Sud, de l'Est, de l'Ouest. Dans le domaine de l'utilisation des antibiotiques, il a été montré une relation entre la hiérarchisation de la société (index de distance au

pouvoir élevé) et l'utilisation d'antibiotiques, indiquant ainsi que la façon dont les individus perçoivent le pouvoir influe fortement sur l'utilisation d'antibiotiques. L'aversion au risque joue aussi un rôle. Ces relations entre facteurs socio-culturels et utilisation d'antibiotiques sont moins fortes lorsque la richesse du pays est prise en compte [Deschepper 2008, Hulscher 2010].

La valeur des scores pour les cinq dimensions culturelles pour chacun des Etats étudiés est représentée dans les figures 12 et la figure 13 représente la moyenne calculée pour les groupes de pays identifiés par leur approche juridique.

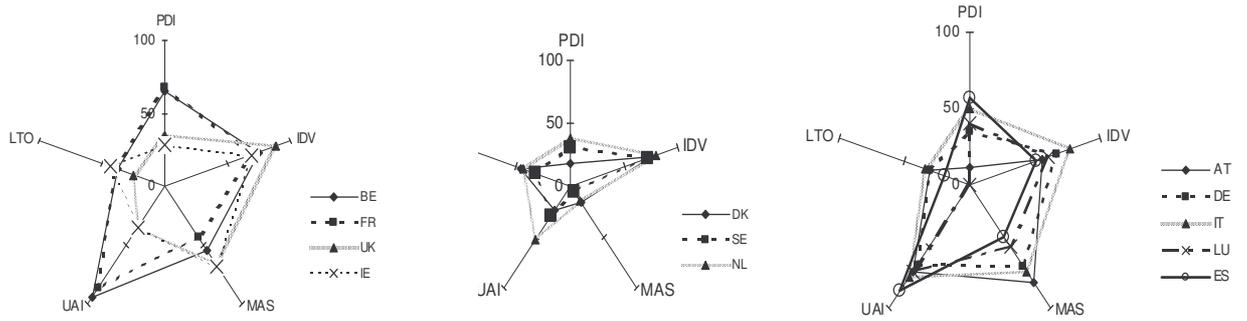


Figure 12 : Représentation des scores de dimension culturelle pour les 12 Etats

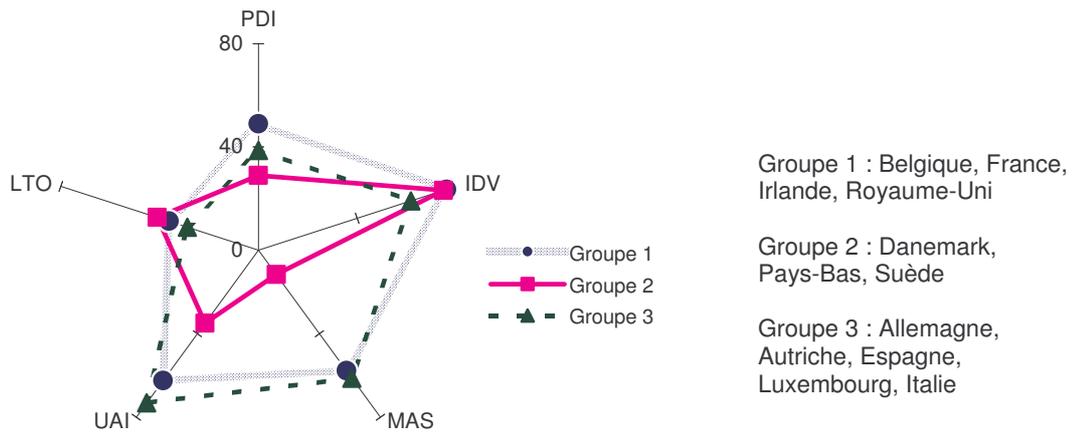


Figure 13 : Valeur moyenne des scores de dimensions socio-culturelles pour les trois groupes d'Etats

Les Etats ayant peu d'encadrement juridique et une approche basée sur les professionnels (groupe 2) ont un score de masculinité plus faible, pouvant être interprété comme des sociétés davantage orientées vers une prise en charge globale, et moins centrées sur les instruments de traitement. Ces Etats sont aussi caractérisés par une moindre aversion au risque et à l'incertitude, expliquant ainsi le moindre besoin d'encadrement.

Les valeurs observées pour les pays des groupes 1 et 3 ne diffèrent pas beaucoup pour les dimensions de masculinité et de distance au pouvoir. L'aversion au risque diffère entre Royaume-Uni et Irlande et France et Belgique au sein du groupe 1. Les valeurs des pays du groupe 3 sont intermédiaires. Les pays du groupe 3 ont des valeurs pour la dimension « individualisme » plus faible que les autres pays.

L'exploration des relations entre scores d'encadrement juridique et les scores socio-culturels a montré qu'un index de distance au pouvoir élevé est associé de façon significative à un score « encadrement hospitalier et bon usage » plus élevé (test des rangs de Spearman, $p=0,045$). Ce résultat est cohérent avec les études ayant montré que l'utilisation d'antibiotiques est plus élevée dans les pays ayant un score PDI élevé, incitant ainsi les autorités sanitaires à adopter des recommandations de traitement et à encadrer les pratiques hospitalières.

Ainsi, si les facteurs socio-culturels jouent un rôle dans l'approche juridique adoptée par les Etats pour améliorer l'utilisation des antibiotiques, ils ne suffisent bien sûr pas à expliquer les différences entre les pays ayant un cadre juridique structuré et les pays ne présentant pas d'encadrement national fort. D'autres éléments interviennent comme, sur un plan général, l'organisation du système de santé, les modalités d'accès aux soins et la richesse du pays, ainsi que la situation épidémiologique et la sensibilisation des professionnels et des décideurs politiques au problème de la résistance bactérienne. Enfin, nous n'avons pas intégré dans notre analyse le rôle joué par les usagers et les médias, qui peuvent avoir un impact sur l'encadrement, notamment en matière de contrôle, évaluation et sanction.

§ III. Les liens entre le cadre juridique et l'évolution des indicateurs d'utilisation des antibiotiques et de résistance bactérienne

L'objectif des stratégies nationales développées est de réduire ou maîtriser l'utilisation des antibiotiques et les résistances bactériennes. Aussi, nous avons complété l'analyse des textes et organisations en place par l'étude des relations avec l'évolution d'indicateurs des résistances bactériennes et du bon usage des antibiotiques dans l'objectif d'identifier les éléments d'encadrement pouvant avoir l'impact le plus favorable sur la situation épidémiologique.

Section I : Indicateurs de consommation des antibiotiques

La source principale d'information concernant les consommations d'antibiotiques est constituée par les données du réseau de surveillance ESAC. Les consommations annuelles des antibiotiques de la classe J01 sont exprimées en nombre de DDJ rapporté à la population nationale. Les valeurs des consommations totales pour chaque Etat pour les soins de ville entre 1998 et 2008, ainsi que les tendances

observées, sont représentées dans la figure 14. L'évolution de la part des fluoroquinolones parmi la totalité des antibiotiques consommés est décrite en figures 15 et 16. La part des fluoroquinolones est l'un des indicateurs de qualité défini par ESAC, l'objectif étant que cet indicateur reste maîtrisé [Coenen 2007b].

Pour les 12 Etats étudiés, il n'est pas constaté de similarité dans l'évolution des consommations en fonction des groupes définis sur la base du cadre juridique en place. La tendance générale est à la croissance des consommations d'antibiotiques.

La consommation des pays du premier groupe tend à augmenter sur les dernières années, y compris en Belgique et en France après une baisse observée dans ces pays et mise en relation avec l'impact des campagnes d'information du public et des professionnels. Pour les pays du deuxième groupe, seule la Suède voit une stabilisation ou une diminution des consommations. Parmi les autres pays (groupe 3), la tendance est à la baisse pour le Luxembourg seulement.

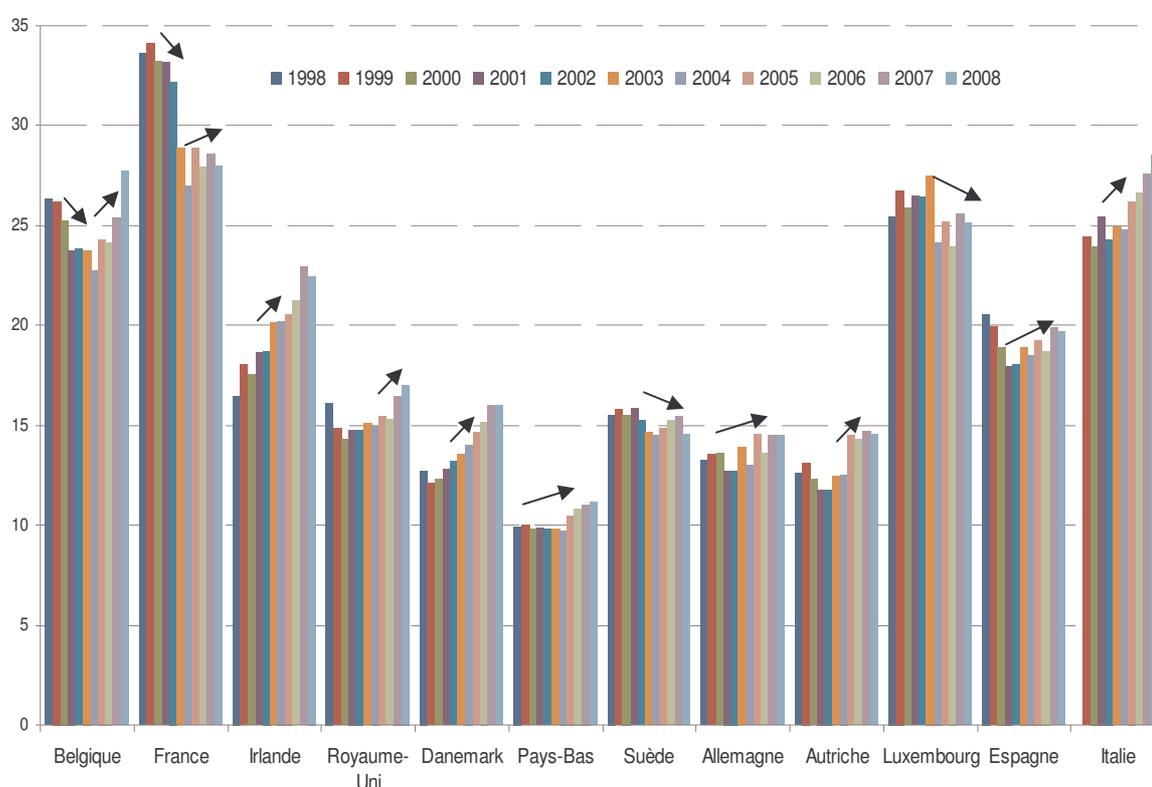


Figure 14 : Evolution des consommations d'antibiotiques de la classe J01 en nombre de DDJ/1000 habitants/jour entre 1998 et 2008 pour 12 Etats membres de l'Union européenne (Source ESAC, base de données interactive)

La part des fluoroquinolones parmi l'ensemble des antibiotiques de la classe J01 a globalement progressé dans tous les pays depuis 1998 à l'exception des Pays-Bas et de la Suède. Le rythme de progression s'est toutefois ralenti entre 2003 et 2007, par rapport à la période 1998-2002, sauf au Danemark, en Irlande, Italie et Royaume-Uni. Il est également intéressant de noter les spécificités suivantes dans l'évolution de la consommation des fluoroquinolones :

- aux Pays-Bas, la part est restée stable, autour de 8%, depuis 1998 ;
- en Suède, après une stabilité autour de 6,7%, une diminution de 13% a été observée depuis 2003 ;

- en Autriche et en Belgique, la part des fluoroquinolones a diminué au cours des dernières années (respectivement, -8% et -22%) ;
- au Danemark, la tendance inverse est observée : augmentation de la consommation des fluoroquinolones, soulignée dans des publications [Jensen 2009, Jensen 2010] alors qu'une réduction avait été observée entre 1998 et 2002. Il faut toutefois noter que la part représentée par les fluoroquinolones est restée faible, inférieure à 3%.

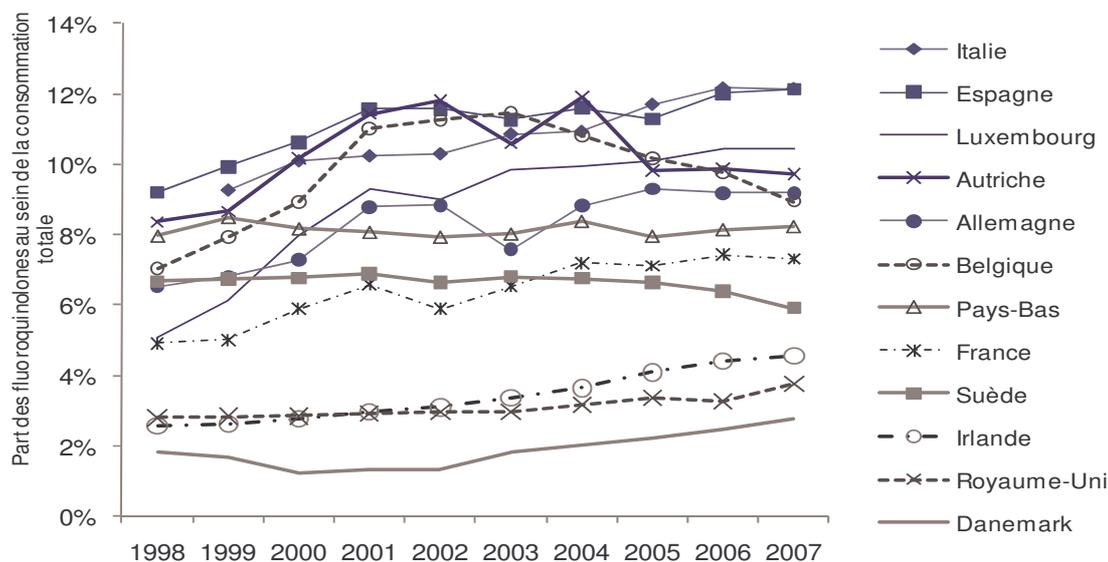


Figure 15 : Evolution de la part des fluoroquinolones (J01MA) parmi les antibiotiques, consommation ambulatoire 1998-2007 (Source ESAC, base de données interactive)

Les pays du groupe 3, avec peu d'encadrement de l'usage des antibiotiques, étaient ceux dans lesquels la part des fluoroquinolones était la plus importante en 2007 (10,7% en moyenne pour ces cinq pays contre 5,6 et 6,1% pour les pays des groupes 2 et 1).

Les valeurs des consommations totales d'antibiotiques à l'hôpital, pour les Etats ayant fourni les informations à ESAC entre 1998 et 2008, sont représentées dans la figure 16. Il est intéressant de noter le faible nombre de pays pour lesquels les données sont disponibles, alors que l'hôpital est un lieu à risque d'émergence, de sélection et de diffusion de la résistance bactérienne. Une tendance à la diminution est observée pour la France, peut-être en lien avec le renforcement de l'encadrement de l'utilisation des antibiotiques à l'hôpital.

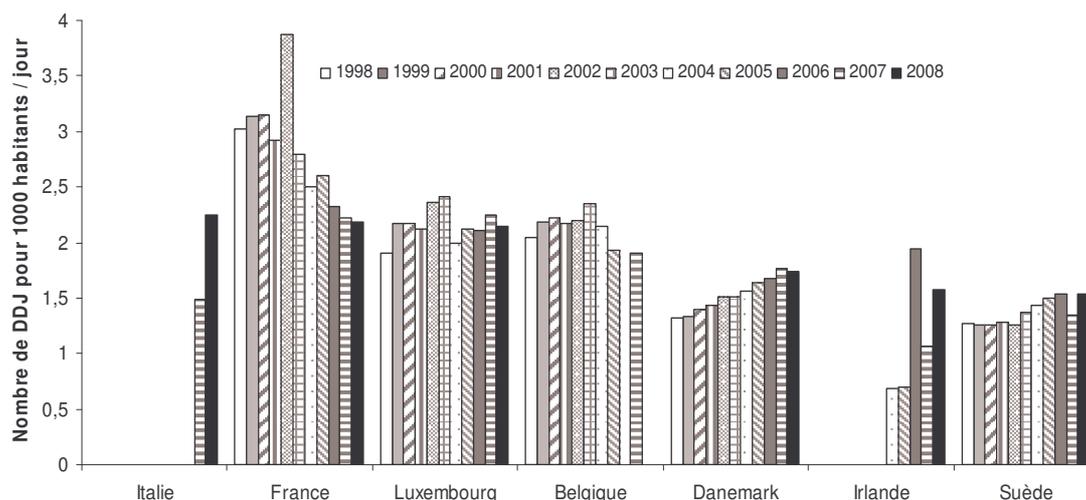


Figure 16 : Consommation d'antibiotiques à l'hôpital dans sept pays entre 1998 et 2008 en nombre de DDJ pour 1000 habitants et par jour (Source ESAC, base de données interactive)

Section II : Indicateurs de résistance bactérienne aux antibiotiques

Les mesures préconisées sur l'usage prudent des antibiotiques et la prévention des infections ont pour objectif de maîtriser les résistances bactériennes. Sur la base des données du réseau EARSS, des données de résistance pour *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli* entre 2001 et 2008 sont rassemblées dans les figures 17 à 21. Les tendances sont assez homogènes : tous les pays ayant des taux élevés ont réduit ces taux au cours des dernières années (sauf l'Irlande pour la part de PSRP), mais la tendance inverse est observée pour *E. coli*. Les Etats constituant le groupe 2 ont les taux de résistance bactérienne les plus faibles.

Une réduction des taux de PSRP a été observée en France et en Belgique (baisse non significative) et rapportée à la baisse des consommations d'antibiotiques en ville.

La fréquence des SARM a baissé dans les quatre Etats rassemblés dans le groupe 1, dont les taux de résistance étaient parmi les plus élevés au début des années 2000. Parmi les pays du groupe 3, la fréquence des SARM a diminué en Autriche et Italie et semble plutôt stable en Allemagne, Espagne et Luxembourg.

La fréquence de la résistance de *E. coli*, qui augmente dans tous les Etats (de façon non significative en Belgique pour les deux résistances présentées), est restée toutefois plus faible dans les pays du groupe 1, ayant développé un encadrement de l'utilisation des antibiotiques et de la maîtrise dans résistance bactérienne, que dans ceux du groupe 3.

Il n'est pas observé de similarité d'évolution selon le type de cadre juridique développé par les pays.

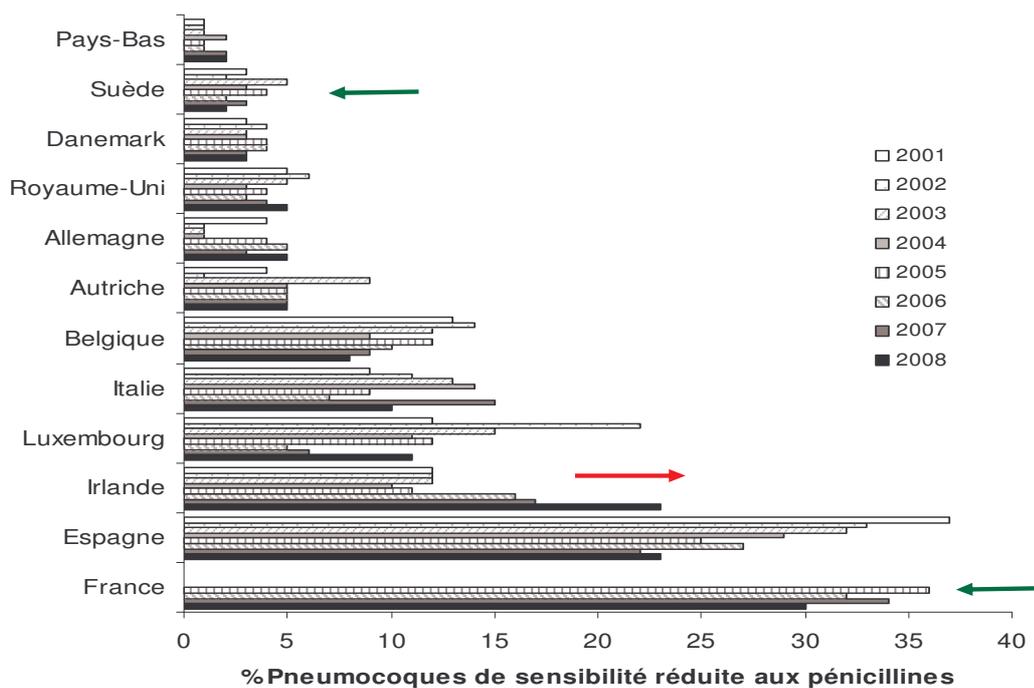


Figure 17 : Evolution de la proportion de pneumocoques de sensibilité réduite aux pénicillines (d'après EARSS 2008 ; les flèches indiquent une tendance significative sur les quatre dernières années)

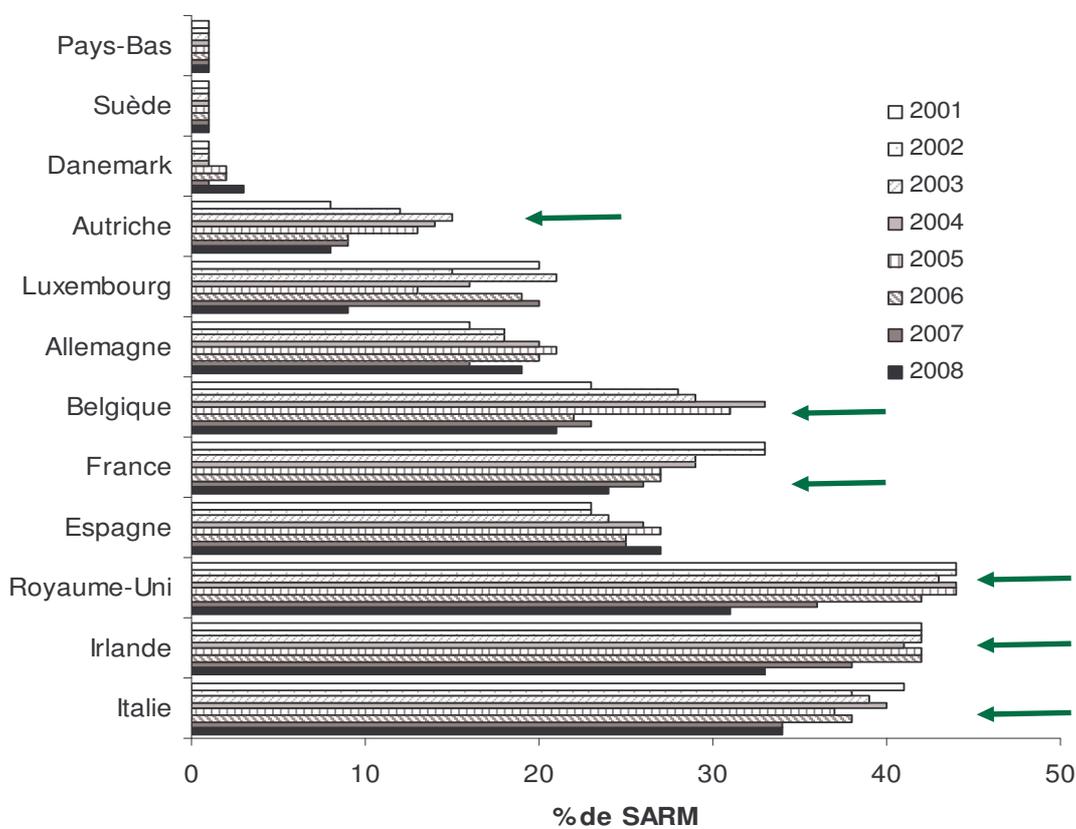


Figure 18 : Evolution de la proportion de SARM (d'après EARSS 2008 ; les flèches indiquent une tendance significative sur les quatre dernières années).

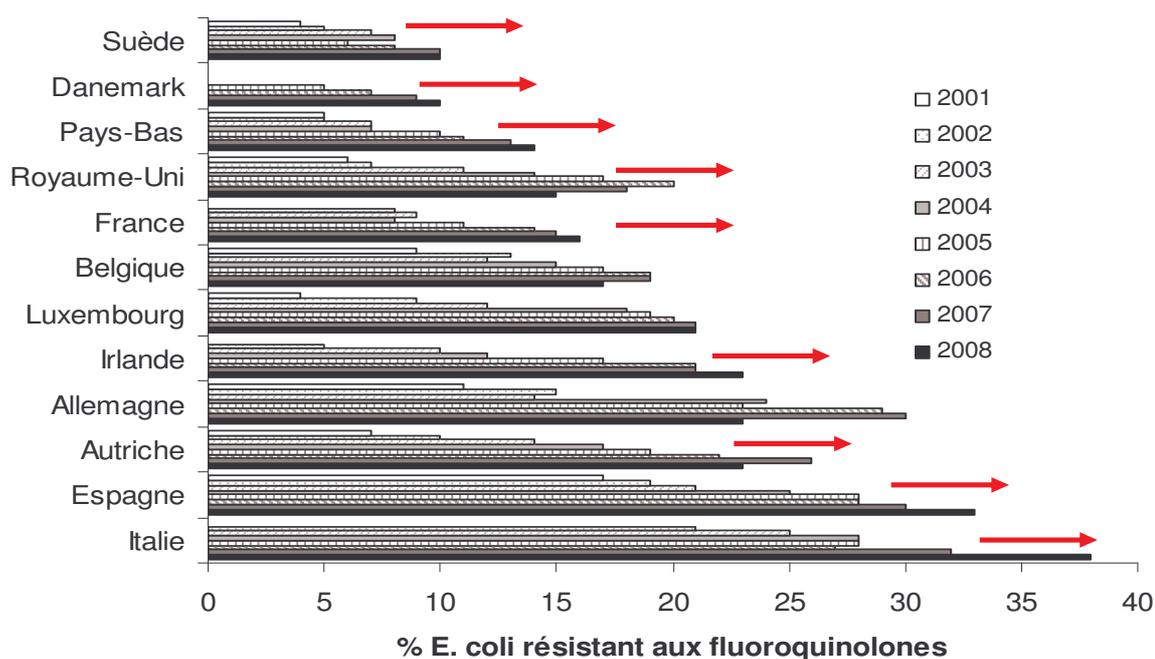


Figure 19 : Evolution de la proportion de *E. coli* résistants aux fluoroquinolones (d'après EARSS 2008 ; les flèches indiquent une tendance significative sur les quatre dernières années).

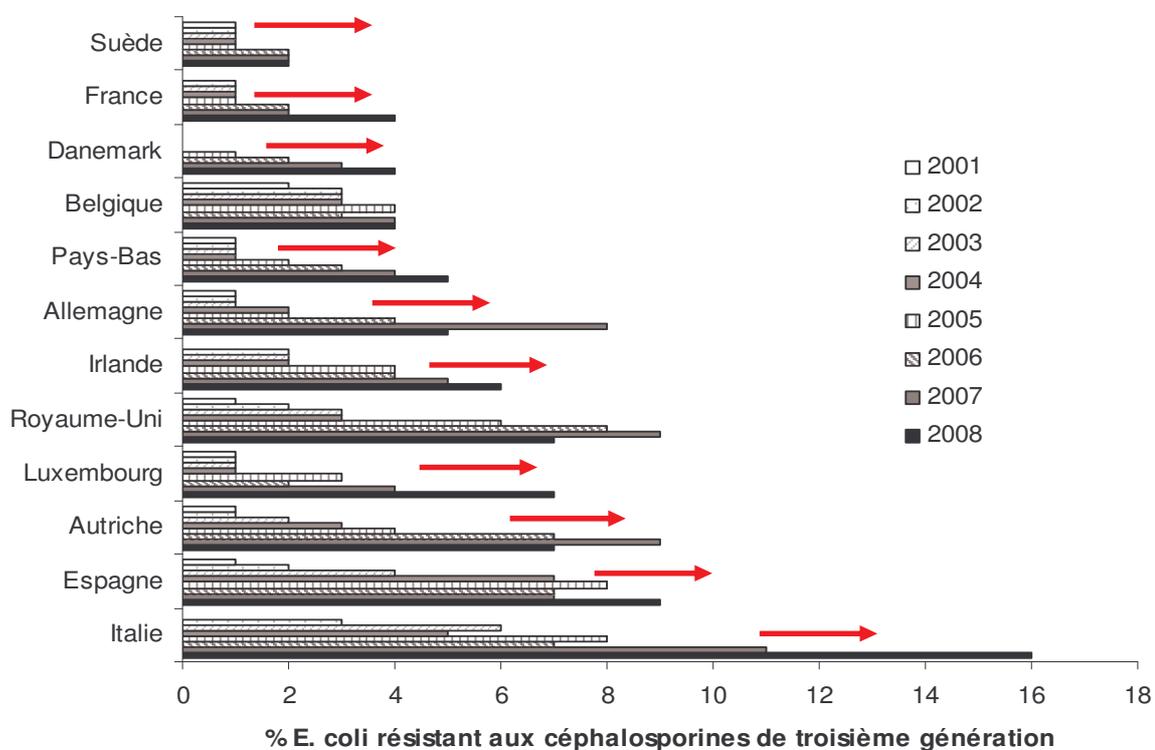


Figure 20 : Evolution de la proportion de *E. coli* résistants aux céphalosporines de troisième génération (d'après EARSS 2008 ; les flèches indiquent une tendance significative sur les quatre dernières années).

Section III : Comportement et connaissances des citoyens

L'impact des actions engagées pour améliorer l'utilisation des antibiotiques peut être apprécié à travers des sondages dans la population générale portant sur l'attitude et les connaissances sur les antibiotiques. L'Eurobaromètre organisé fin 2009 par la Commission européenne a permis d'obtenir des informations actualisées [Eurobaromètre 2010]. Nous avons choisi d'étudier les liens entre le cadre juridique des Etats et les réponses à trois questions :

- la consommation déclarée : proportion de personnes déclarant avoir pris des antibiotiques par voie orale au cours des 12 mois précédent l'entretien ;
- le niveau de connaissance : proportion des personnes ayant répondu correctement aux quatre questions posées (activité des antibiotiques sur les virus, sur le rhume et la grippe, impact d'une surconsommation d'antibiotiques en termes d'inefficacité, effets secondaires des antibiotiques) ;
- la perception des rôles : proportion de personnes partageant l'avis selon lequel « *tout le monde a un rôle à jouer pour garantir que les antibiotiques restent efficaces* ».

Les résultats pour chacun des Etats à ces trois questions figurent dans le tableau 3. Les résultats obtenus à la question sur la consommation déclarée lors du précédent sondage réalisé en 2002 sont indiqués dans ce même tableau. La moyenne des résultats pour les trois groupes d'Etats est représentée dans la figure 21.

Tableau 3 : Résultats du sondage sur les antibiotiques dans 12 Etats de l'Union européenne [Eurobaromètre 2003, Eurobaromètre 2010]

	Consommation déclarée : % de personnes ayant pris des antibiotiques dans les 12 mois précédents		Information : % de réponses correctes aux quatre questions 2009	Rôle perçu : % de personnes pour lesquelles tout le monde à un rôle à jouer, 2009
	2002	2009		
Autriche	34	37	8	72
Belgique	40	36	33	90
Allemagne	26	28	15	87
Danemark	22	30	37	92
Espagne	45	53	12	80
France	45	42	33	81
Irlande	44	45	25	89
Italie	44	57	14	78
Luxembourg	41	40	23	77
Pays-Bas	24	30	27	79
Suède	28	22	39	87
Royaume-Uni	40	42	31	88
Moyenne 27 Etats UE	38 – 15 Etats	40	20	81

Pour les quatre Etats ayant un cadre juridique développé, la proportion de personnes déclarant avoir consommé des antibiotiques était plus faible en 2009 qu'en 2002. Elle avait fortement diminué en Suède alors qu'elle avait beaucoup augmenté aux Pays-Bas et au Danemark. La tendance était à l'augmentation en Italie et en Espagne et à la stabilité dans les autres pays du troisième groupe.

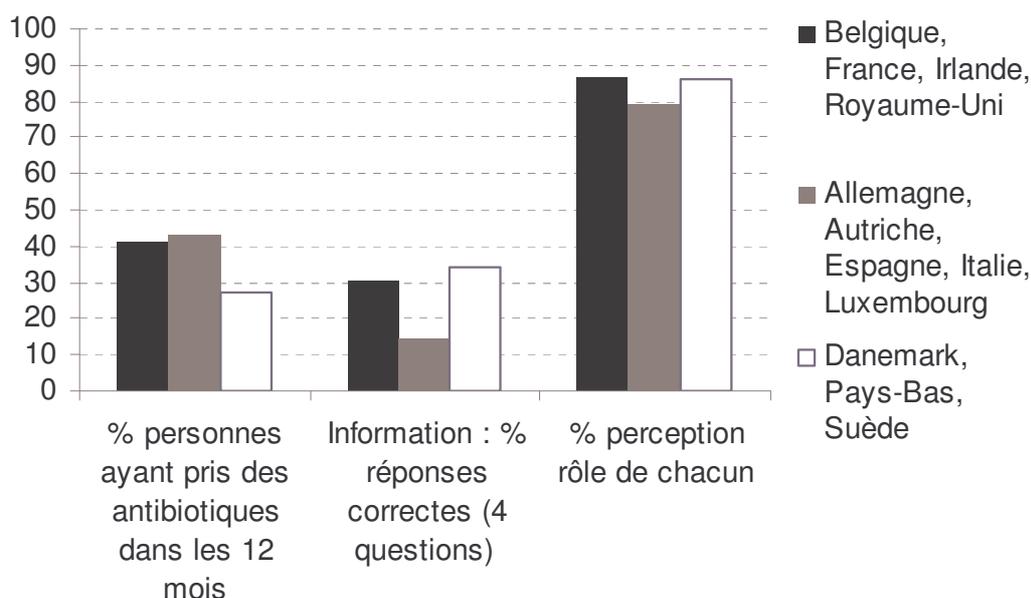


Figure 21 : Moyenne des résultats des réponses à trois questions de l'Eurobaromètre 2009 pour les trois groupes de pays

En 2009, il y avait peu de différence entre les pays du premier et du troisième groupe en matière de consommation déclarée d'antibiotiques dans l'année précédent le sondage. Les pays du troisième groupe se démarquaient des autres en ce qui concerne l'information du public et la perception du rôle à jouer. Pour ces deux questions, les résultats étaient meilleurs dans les pays ayant un cadre juridique développé et dans ceux ayant une faible consommation d'antibiotiques et une approche davantage basée sur l'initiative et le consensus des professionnels.

Section IV : Associations entre le cadre juridique et les indicateurs d'utilisation des antibiotiques et de résistance bactérienne

Pour compléter les observations précédentes, nous avons étudié les liens entre les différents éléments du cadre juridique, synthétisés par les scores tels que définis dans l'encadré 4, et les indicateurs d'utilisation des antibiotiques et de résistance bactérienne issus des réseaux de surveillance ESAC, EARSS et de l'Eurobaromètre (test des rangs de Spearman).

Des associations ont été observées entre certains indicateurs et le niveau d'encadrement juridique des activités de surveillance épidémiologique ainsi qu'avec le niveau et d'encadrement du bon usage et de l'organisation hospitalière.

Ainsi, une association positive a été retrouvée entre un cadre juridique sur la surveillance plus développé et

- une fréquence plus faible d'*E. coli* résistant aux fluoroquinolones en 2008,
- un meilleur niveau d'information de la population en 2009,
- une plus grande perception du rôle de chacun en 2009.

Les deux derniers points pourraient être liés au fait que la surveillance et la diffusion des données, dans le cadre défini, contribue sans doute à une plus grande sensibilisation des citoyens. L'association à des taux de résistance aux fluoroquinolones chez *E. coli* plus faibles pourrait être liée à d'autres facteurs, eux-mêmes associés à un encadrement de la surveillance, et non objectivés ici.

Un score de cadre juridique sur le bon usage et l'organisation hospitalière plus élevé était associé à :

- une consommation d'antibiotiques élevée en 2008 (elle-même corrélée à la consommation élevée en 2002),
- une fréquence de SARM élevée en 2002,
- une moindre consommation déclarée en 2009 par rapport à 2002.

Ces résultats suggèrent que l'encadrement juridique a été développé en réponse à une situation épidémiologique préoccupante et que les actions menées ont pu conduire à une moindre consommation déclarée par les citoyens en 2009 par rapport à 2002.

Le score total, quant à lui, était associé positivement à deux indicateurs issus de l'Eurobaromètre 2009 : un meilleur niveau d'information de la population en 2009 et une moindre consommation déclarée en 2009 par rapport à 2002.

Ainsi, avec les données disponibles au niveau européen, un impact positif de l'encadrement juridique est davantage objectivable sur les résultats de l'Eurobaromètre que sur les indicateurs issus des réseaux de surveillance EARSS et ESAC.

En complément, une analyse des correspondances multiples a permis d'illustrer les associations entre les différents éléments du cadre juridique, les indicateurs de consommation et de résistance, ainsi que les indicateurs de connaissances et attitudes issus de l'Eurobaromètre.

Les trois premières dimensions sont représentées pour étudier les relations entre critères.

La figure 22 montre les variables participant le plus aux deux premières dimensions, la figure 23 représente celles participant le plus aux dimensions 1 et 3.

La première dimension illustre l'existence d'une stratégie nationale cohérente, évaluée (Rep-NAP-Yes), avec un système de surveillance des consommations à l'hôpital (HAM-surv), un encadrement de l'évaluation à l'hôpital (H-Ass-leg), et une proportion importante de citoyens percevant que tout le monde a un rôle à jouer dans le bon usage des antibiotiques (PercRole-High).

La seconde dimension reflète la situation épidémiologique – haut niveau de résistance, de consommation d'antibiotiques, proportion élevée de citoyens déclarant avoir pris des antibiotiques – ainsi que la réalisation de campagnes d'information ponctuelles ou régionales (pas sur un mode national et répété plusieurs années), par opposition à l'absence de campagne et à une situation défavorable en matière de résistance bactérienne et de consommation d'antibiotiques.

Le positionnement des Etats (variables illustratives) sur ces plans conduit à retrouver les regroupements précédemment effectués. Cette représentation permet, en complément, d'illustrer des disparités entre Etats au sein des groupes 2 et 3, sur la base des critères constituant les dimensions : différence dans l'encadrement de la

stratégie nationale entre Suède et Danemark et Pays-Bas, situations épidémiologiques très différentes entre Autriche et Allemagne et Espagne, Luxembourg et Italie.

La troisième dimension est constituée par des mesures caractérisant un encadrement du bon usage des antibiotiques : existence de recommandations pour le bon usage à l'hôpital, création de la commission nationale par réglementation, par opposition à l'absence de ces éléments et à l'absence de lien fort avec la politique de prévention des infections associées aux soins et à l'absence de recommandations de traitement antibiotique approuvées par les autorités nationales. Un élément nouveau apporté par cette analyse exploratoire est l'association de ces éléments à l'indicateur « variation de la consommation des fluoroquinolones en ville » : une moindre augmentation de la consommation de ces antibiotiques entre 2003 et 2007, c'est-à-dire une meilleure maîtrise de leur usage, se trouve ainsi associée à l'encadrement de pratiques d'usage des antibiotiques et à l'identification de la commission nationale. Cette observation est à mettre en relation au fait que les pays utilisant proportionnellement plus de fluoroquinolones en 2007 étaient ceux du groupe 3, avec peu d'encadrement juridique (Figure 23).

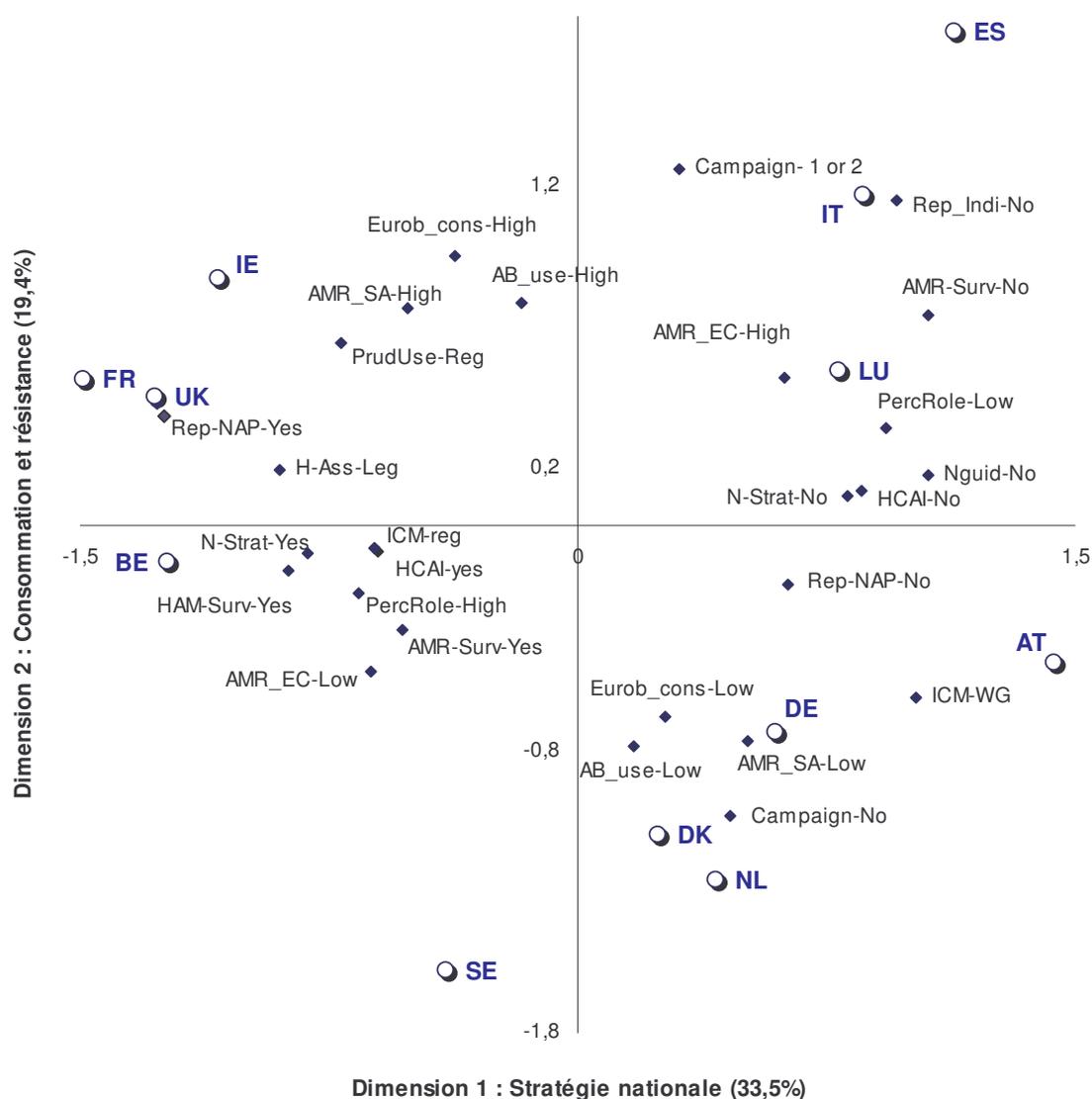


Figure 22 : Analyse des correspondances multiples des caractéristiques du cadre juridique et des indicateurs d'utilisation des antibiotiques et des résistances bactériennes*

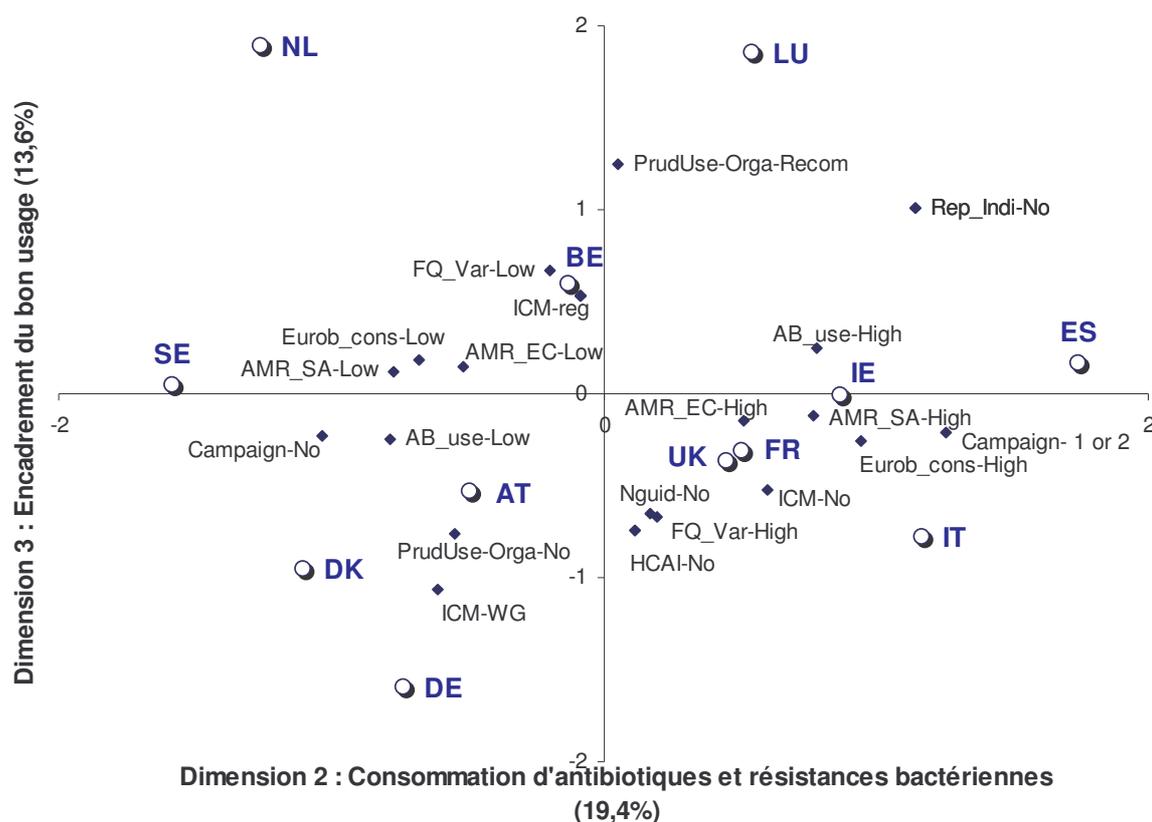


Figure 23 : Analyse des correspondances multiples des caractéristiques du cadre juridique concernant le bon usage et l'organisation hospitalière et des indicateurs d'utilisation des antibiotiques et des résistances bactériennes dans 12 Etats de l'UE*

* légende figures 22 et 23 :

Codes pays : AT : Autriche, BE : Belgique, DE : Allemagne, DK : Danemark, ES : Espagne, FR : France, IE : Irlande, IT : Italie, LU : Luxembourg, NL : Pays-Bas, SE : Suède, UK : Royaume-Uni (Angleterre).

Libellés des éléments du cadre juridique et des indicateurs :

- AB_use-High et AB_use-Low : consommation d'antibiotiques en ville supérieure ou inférieure à la médiane (données ESAC 2002)
- AMR_EC-High et AMR_EC-Low : fréquence de la résistance de *E. coli* aux fluoroquinolones supérieure ou inférieure à la médiane (19%) (données EARSS 2008)
- AMR_SA-High et AMR_SA-Low : fréquence des SARM supérieure ou inférieure à la médiane (20%) (données EARSS 2002)
- AMR-Surv-Yes et AMR-Surv-No : existence ou non d'un cadre réglementaire ou législatif pour la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques
- Campaign- 1 or 2 : campagnes d'information ponctuelles (1 ou 2 fois) ou régionales
- Campaign-No : pas de campagne d'information
- Eurob_cons-High et Eurob_cons- Low : proportion de citoyens déclarant avoir pris des antibiotiques dans l'année précédente supérieure ou inférieure à la médiane européenne (données Eurobaromètre 2009)
- FQ_Var- High et FQ_Var-Low : pourcentage d'évolution de la consommation de fluoroquinolones entre 2003 et 2007 plus élevé ou plus faible que la médiane (données ESAC)
- HAM-Surv-Yes : existence ou non d'un cadre réglementaire pour la surveillance de la consommation d'antibiotiques dans les établissements de santé

- H-Ass-leg : existence d'un cadre juridique pour l'évaluation des actions menées dans les établissements de santé
- HCAI-Yes et HCAI-No : Existence ou non de liens entre les plans d'actions pour le bon usage des antibiotiques et pour la maîtrise des infections associées aux soins
- ICM-WG : commission nationale sous la forme d'un groupe de travail sans texte officiel de création
- ICM-Reg : commission nationale créée par réglementation/décision formelle du Ministère
- ICM-No : absence de commission nationale
- Nguid-No : absence de recommandations nationales de traitement antibiotique
- N-Strat-Yes et N-Strat-No : existence ou non d'une stratégie nationale soutenue par le Gouvernement ou le Ministère
- PercRole-High et PercRole-Low : proportion de citoyens estimant que tout le monde a un rôle à jouer pour préserver l'efficacité des antibiotiques supérieure ou inférieure à la médiane (données Eurobaromètre 2009)
- PrudUse-Reg : existence d'une réglementation sur l'organisation hospitalière pour le bon usage des antibiotiques
- PrudUse-Orga-Recom : existence de recommandations sur l'organisation hospitalière
- PrudUse-Orga-No : absence de textes sur l'organisation hospitalière
- Rep_Indi-No : absence de rapport national basé sur des indicateurs
- Rep-NAP-Yes et Rep-NAP-No : existence ou absence d'un bilan du plan d'actions national

§ IV. Perspectives

Notre étude des caractéristiques des encadrements juridiques du bon usage des antibiotiques a permis d'objectiver les disparités entre Etats concernant l'implication des autorités sanitaires et les mesures d'incitation et de contrôle en place pour s'assurer de la mise en œuvre des axes de travail de la recommandation pour l'usage rationnel des anti-infectieux. Nous avons ainsi pu établir des typologies de cadre juridique et révéler des différences entre Etats, qui n'apparaissent pas lors du recueil par auto-déclaration réalisé sous l'égide de la Commission européenne. Nous avons également observé la difficulté, dans les Etats ayant fortement régionalisé leur système de santé, à rassembler des informations sur les encadrements régionaux, les données et publications disponibles illustrant surtout des disparités notables.

Ce recueil d'informations détaillées a également permis de relier les caractéristiques d'encadrement juridique aux indicateurs d'utilisation des antibiotiques et de résistance bactérienne. Ainsi, les Etats se trouvant dans une situation épidémiologique très défavorable au début des années 2000 ont développé un encadrement juridique complet, comportant notamment des incitations et contrôles. Dans les Etats ayant un cadre juridique pour la surveillance épidémiologique, une plus grande proportion de citoyens est bien informée et se sent concernée par le bon usage des antibiotiques. Nous avons aussi observé une association entre l'encadrement des pratiques de bon usage et des pratiques hospitalières et une amélioration, entre 2002 et 2009, de la proportion de patients déclarant avoir pris des antibiotiques dans l'année. Enfin, une association entre le cadre juridique concernant le bon usage à l'hôpital, l'existence d'une commission nationale et une meilleure maîtrise de la consommation des fluoroquinolones en ville est ressortie de l'analyse exploratoire des correspondances multiples.

Même si aucune relation causale ne peut être déduite de ces observations, celles-ci amènent des éléments de réflexion utiles au moment où la meilleure prise en compte des droits des patients et de l'égalité d'accès à des soins de qualité pour tous est un objectif de l'UE, conduisant les Etats membres à prendre des mesures coordonnées dans ces domaines.

Malgré la volonté affichée de l'UE de prendre en compte la santé dans toutes les politiques, les difficultés économiques peuvent conduire à limiter les investissements en matière de prévention. Dans ce contexte, afficher la prévention de la résistance bactérienne aux antibiotiques comme une priorité communautaire et confronter les données disponibles dans les Etats membres sur les réglementations et normes juridiques, leurs conditions de mise en œuvre (moyens, modalités de contrôle) et leurs effets devrait renforcer l'implication des décideurs et favoriser la prise de décisions plus rapides et efficaces. Les aspects pratiques de mise en œuvre et d'efficacité illustrés par notre étude, en complément de l'état des lieux dressé pour la Commission européenne peuvent y participer.

C'est pourquoi l'analyse des encadrements juridiques du bon usage des antibiotiques et l'étude de leur impact pourraient être approfondies en utilisant des sources d'information complémentaires, et étendues aux autres Etats membres – dont certains ont développé des stratégies nationales, comme la Lituanie, ou sont confrontés à une situation épidémiologique inquiétante, menaçant les autres Etats membres, comme la Grèce. Cela contribuerait à améliorer nos connaissances, et à affiner les conditions d'évaluation, et pourrait conduire à surmonter certaines limites de notre étude (notamment quant aux indicateurs d'évaluation de l'impact).

Section I : Améliorer les connaissances sur les encadrements efficaces

Il nous semble opportun pour l'avenir d'identifier les éléments d'encadrement juridique les plus efficaces, de suivre et d'évaluer leur application et de favoriser le partage d'informations entre Etats.

A - Identifier les éléments d'encadrement juridique nécessaires et les plus efficaces

Pour favoriser la mise en œuvre d'actions efficaces et leur évaluation, les outils juridiques nécessaires peuvent être variables selon les pays et selon le domaine considéré, allant de recommandations professionnelles à une réglementation contraignante.

Quelques éléments de réflexion peuvent être dégagés de nos résultats.

Tout d'abord, l'encadrement juridique a un impact sur la pérennité des actions, par exemple en matière de surveillance de la résistance bactérienne. Il est, en effet, intéressant de noter que les trois Etats n'ayant pas d'encadrement juridique prévoyant la surveillance et la notification de bactéries résistantes aux antibiotiques avaient indiqué dans le questionnaire de la Commission européenne (question 2.1.d) que la surveillance reposait sur des projets de recherche (EARSS notamment). Les neuf autres pays avaient indiqué que la surveillance se déroulait en continu.

Par ailleurs, concernant le bon usage des antibiotiques en milieu hospitalier, les moyens d'incitation à la mise en place du cadre juridique semblent jouer un rôle important. Ainsi, l'étude "ABS international" réalisée auprès d'hôpitaux volontaires montrait que le score déclaré en matière de politique de bon usage des antibiotiques dans les hôpitaux était bien plus élevé en Belgique (4.03), où une réglementation existait, que dans d'autres Etats comme l'Allemagne (2.61), l'Autriche (3.22) ou l'Italie (2.71). Parmi les hôpitaux belges, ceux ayant reçu un financement précoce pour la mise en application de la réglementation – c'est-à-dire ceux dans lesquels la réglementation était effectivement appliquée depuis plus longtemps – avaient un score plus élevé que les autres [Burgman 2008, Kern 2008, Koncan 2008, Struelens 2008, Van Gastel 2010]. En France, la diffusion publique d'un indice composite reflétant la politique de bon usage des antibiotiques depuis 2006-2007 a favorisé le développement de nombreuses actions et mesures organisationnelles.

Il apparaît également que les actions et mesures efficaces pour le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé, ainsi que les conditions optimales de leur application restent à préciser. Les exigences juridiques, qui sont encore limitées et très variables selon les Etats, vont de l'obligation réglementaire ancienne d'une commission « antibiotiques », comme en Espagne, à des mesures plus larges visant l'organisation, les ressources, les actions et l'évaluation. Par exemple, la réglementation belge prévoit la mise en place de groupes de gestion de l'antibiothérapie, avec des missions définies, un rapport annuel d'activité. En Irlande et en Angleterre, l'équipe pluriprofessionnelle chargée de promouvoir le bon usage des antibiotiques comporte un pharmacien ayant suivi une « spécialisation » en matière de traitements anti-infectieux. En France, l'accent est mis sur l'existence de réunions régulières de la Commission des antibiotiques et la désignation d'un référent « antibiotiques », au sein d'un ensemble de mesures, dont l'évaluation des pratiques. Comme souligné précédemment, le manque d'harmonisation des programmes de bon usage des antibiotiques à l'hôpital peut être lié au manque de preuves de l'efficacité et

de la faisabilité des différentes mesures décrites dans la littérature [Davey 2005]. D'où l'intérêt de chercher à identifier :

- quelles seraient les exigences les plus efficaces ;
- lesquelles sont susceptibles de faire l'objet d'un encadrement juridique ;
- quels sont les meilleurs moyens de faire respecter et de surveiller l'application de la réglementation ;
- quel est l'impact réel d'un cadre juridique sur l'utilisation des antibiotiques.

L'objectif serait d'établir un corpus de mesures minimales consensuelles, choisies parce qu'elles sont efficaces et peuvent être mises en place dans tous les Etats, et permettraient notamment de prévenir l'émergence de bactéries hautement résistantes en milieu hospitalier et leur diffusion entre hôpitaux et entre Etats.

B – Suivre et évaluer leur application

Compte-tenu des incertitudes sur les conditions optimales d'efficacité des différentes mesures, il est important de pouvoir suivre et évaluer la mise en place de ces mesures dans les différents pays en utilisant des indicateurs et des systèmes de collecte comparables afin de pouvoir interpréter les données au plan européen. La définition d'indicateurs portant sur les résistances et les consommations d'antibiotiques relève du rôle de l'ECDC. La définition d'indicateurs de structure et de processus, en ce qu'ils reflètent la mise en œuvre d'une politique, semble davantage relever de la compétence de la Commission européenne qui peut la déléguer à ECDC. Une consultation d'experts sur la prévention et la maîtrise des infections associées aux soins, dont celles liées à des germes résistants aux antibiotiques, sous l'égide de l'ECDC et associant des experts de la Commission européenne et de l'OMS Europe, a souligné l'importance de mettre en place des actions efficaces, ayant un impact important sur les indicateurs de résultats et de processus, et de promouvoir l'utilisation d'outils favorisant la mise en place de ces actions et leur évaluation [ECDC 2010a].

Le rôle des comportements individuels et des facteurs socio-culturels avait été souligné lors de travaux précédents sur l'utilisation des antibiotiques. Nous avons retrouvé dans notre étude des liens positifs entre le cadre juridique appliqué au bon usage des antibiotiques et à la surveillance épidémiologique et le niveau d'information de la population générale, la perception du rôle de chacun et une amélioration en termes de consommation déclarée d'antibiotiques, en utilisant les données de l'Eurobaromètre 2009. Cela suggère l'intérêt de ces études d'opinion et de l'utilisation de leurs résultats dans l'évaluation des stratégies.

C – Favoriser le partage d'informations entre pays

Notre étude a montré les différences en matière d'encadrement juridique du bon usage des antibiotiques pour prévenir les résistances bactériennes. Les limites décrites pour l'évaluation conduite par la Commission européenne, et l'intérêt manifesté par les participants de disposer d'un état des lieux détaillé des mesures prises, illustrent le besoin d'échanges en matière d'actions menées, de résultats obtenus, de moyens pour atteindre une application effective et efficace des actions conduites.

L'ECDC et la Commission européenne favorisent cet échange d'information. Les données que nous avons recueillies seront mises à disposition de l'ECDC et pourront être complétées pour les autres Etats membres de l'UE. Le rôle pivot de l'ECDC favorisera l'accessibilité par tous et les échanges directs entre représentants des Etats. La mise à jour pourra reposer sur les correspondants nationaux.

Section II : Limites de l'étude

Sur une problématique de santé publique comme celle du bon usage des antibiotiques, la prise en compte du seul cadre juridique peut conduire à sous-estimer les actions effectivement menées en ne tenant pas compte des consensus et recommandations professionnelles non approuvés formellement par un organisme officiel ou des projets soutenus à l'échelle régionale. Nous estimons toutefois que, si l'implication des professionnels peut être suffisante pour initier et développer certaines activités comme la surveillance ou l'évaluation des pratiques, un encadrement juridique, témoignant de l'implication des autorités nationales, apporte davantage de garanties quant à la pérennité de ces actions. L'implication des autorités devrait également faciliter la coordination avec d'autres secteurs comme le secteur vétérinaire ou agricole, et la mise en place de circuits d'information entre régions, au niveau national, et au niveau international.

Par ailleurs, des difficultés à rassembler les textes officiels ont été rencontrées, ceux-ci n'étant pas toujours accessibles sous un format électronique par les correspondants nationaux contactés. De plus, en fonction de la spécialisation de chacun, la connaissance du cadre juridique est limitée à sa spécialisation (antibiotique ou infection nosocomiale, microbiologie et surveillance ou médicament). La recherche sur les sites internet a permis de colliger des documents complémentaires, mais les résultats de ces recherches dépendaient de l'organisation du site internet et de la quantité d'information sur les antibiotiques mise en ligne.

Notre enquête a porté sur des thèmes précis, sélectionnés car cités dans la recommandation du Conseil et pouvant faire l'objet d'un encadrement juridique variable selon les Etats. Ainsi, la réglementation sur la prescription et la dispensation des antibiotiques a été exclue du fait de l'harmonisation résultant de la législation européenne, les différences entre Etats portant alors sur les moyens de contrôle d'application du cadre juridique (cf première partie). Par ailleurs, nous n'avons pas étudié les systèmes nationaux de remboursement, bien qu'ils aient pu montrer un impact sur l'utilisation des antibiotiques en termes d'accessibilité [Steffensen 1997, Willems 2005]. Toutefois, les antibiotiques sont moins coûteux actuellement et le rôle des politiques de remboursement et de participation aux frais, pour ces produits à durée de prescription courte et d'utilisation ponctuelle, peut être marginal, par rapport à d'autres actions, pour influencer sur l'utilisation des antibiotiques.

L'objet de notre étude n'était pas de décrire dans le détail les campagnes d'information grand public et leur impact, ce sujet ayant fait l'objet d'un projet de recherche, CHAMP, financé par la Commission européenne [Huttner 2010]. Il est toutefois intéressant de noter que les trois pays ayant conduit les campagnes les plus longues et complètes sont l'Angleterre, la Belgique et la France, pays où l'investissement des autorités sanitaires et des organismes d'assurance maladie a été souligné. Les résultats de l'Eurobaromètre ont d'ailleurs montré que les citoyens de ces Etats étaient bien informés et se rappelaient des messages diffusés. La proportion de personnes ayant consommé des antibiotiques reste toutefois élevée, supérieure à la moyenne européenne, en France et au Royaume-Uni.

Enfin, lors de l'étude des liens entre les caractéristiques de l'encadrement juridique et l'évolution des indicateurs d'utilisation des antibiotiques et des résistances bactériennes, nous avons été limités dans les méthodes permettant de confronter des évolutions et dans le choix des indicateurs de résultats.

Plusieurs éléments interviennent dans la relation entre un texte juridique et son impact :

- En premier lieu, les délais entre la promulgation d'un encadrement juridique et son application concrète peuvent varier selon la nature des mesures prises, l'adhésion des professionnels et des usagers, et l'accompagnement par les autorités sanitaires.
- De plus, les conditions pratiques de mise en œuvre des mesures sont susceptibles d'avoir un impact sur leur efficacité.
- En outre, l'impact sur les indicateurs peut varier selon les mesures et les indicateurs choisis. L'effet des mesures peut être retardé ou immédiat, limité dans le temps ou prolongé. Il pourra être différent selon la nature des indicateurs (indicateurs de structure, processus, résultat et type de résultats).

Ces paramètres soulignent l'importance du facteur temporel tant dans la description des mesures que dans l'évaluation de leur effet, ainsi que l'intérêt de pouvoir évaluer les conditions de mise en œuvre des actions sur le terrain.

En l'absence d'études spécifiques visant à étudier l'effet des mesures nationales sur des indicateurs de qualité d'usage des antibiotiques, nous nous sommes basés sur les indicateurs existants de résistance et de consommation d'antibiotiques pour refléter les situations nationales. Or, chacun présente des limites connues.

- Les données de résistance issues du réseau EARSS ont une valeur variable selon les pays, liée à la couverture de la population nationale et aux différences dans les techniques microbiologiques d'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques.
- Les données de consommation d'antibiotiques du réseau ESAC ne reflètent pas forcément le bon usage qui est la cible des mesures. Les variations et les valeurs sont liées aux posologies, qui peuvent varier dans une certaine mesure selon les Etats. Compte-tenu de l'ampleur des différences observées et des études ayant montré la fréquence de prescriptions inutiles, il paraît toutefois légitime d'attendre une réduction des consommations, au minimum dans les Etats les plus consommateurs, associée à une réduction ou une maîtrise de la consommation des fluoroquinolones. Notre étude a d'ailleurs permis d'observer des associations entre les caractéristiques du cadre juridique et la variation de la consommation de fluoroquinolones (lors de l'analyse exploratoire des correspondances multiples) et de constater que les Etats ayant le moins d'encadrement étaient ceux consommant une proportion importante de fluoroquinolones.

Afin d'apporter un éclairage complémentaire à ces observations au niveau d'Etats de l'UE, nous avons conduit une étude, à une échelle territoriale plus restreinte, sur les relations entre l'adoption d'un cadre juridique, sa mise en œuvre, et les résultats sur l'utilisation des antibiotiques. Cette étude a ciblé la politique de bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé. Elle s'est appuyée sur les données de la surveillance menée annuellement par le CCLIN Sud-Ouest sur les consommations d'antibiotiques et sur les politiques locales de bon usage qui reflètent la mise en œuvre du cadre juridique français dans les établissements de santé.

TROISIEME PARTIE

**APPLICATION A L'ETUDE DE L'IMPACT DU CADRE JURIDIQUE
POUR LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES DANS DES
ETABLISSEMENTS DE SANTE DU SUD-OUEST DE LA FRANCE**

La France est l'un des Etats ayant adopté un cadre juridique relativement complet et incitatif pour le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé, avec le recueil annuel et la diffusion publique d'un indicateur de structure et processus reflétant la stratégie locale : indicateur composite du bon usage des antibiotiques, ICATB. Un dispositif de surveillance de la consommation des antibiotiques a également été instauré sous l'égide du Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN), les centres interrégionaux de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) ayant joué un rôle central dans la définition des méthodes et l'élaboration des outils utilisables au niveau national dès 2006 [Rogues 2004, Miliani 2008].

Peu de données sont disponibles au niveau européen sur les modalités concrètes de mise en œuvre des encadrements juridiques alors que ce type d'évaluation apparaît nécessaire pour déterminer si les objectifs d'amélioration des pratiques sont atteints. Aussi, nous avons tout d'abord exploré les liens entre le développement de la norme juridique et sa mise en application pratique par les établissements de santé. Dans un second temps, nous avons étudié les relations entre le niveau de mise en œuvre des stratégies d'encadrement et l'évolution des consommations d'antibiotiques. Nous nous sommes appuyés sur les données de la surveillance organisée par le CCLIN Sud-Ouest « Politique de bon usage des antibiotiques, consommations et résistances bactériennes ».

Chapitre I : Suivre l'impact de l'encadrement juridique et surveiller l'utilisation des antibiotiques dans les établissements de santé

§ I. Contexte, objectifs et méthode des études sur l'utilisation des antibiotiques dans les établissements de santé

Section I : Contexte de l'étude

Comme décrit précédemment, les recommandations françaises de bon usage des antibiotiques et de maîtrise de la résistance bactérienne ont promu, dès 1996, la surveillance de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé et la mise en place d'une stratégie institutionnelle pour assurer le bon usage des antibiotiques [ANDEM 1996, CTIN 1999a, Ministère de l'Emploi et de la Solidarité 2002, HAS 2008].

Le CCLIN Sud-Ouest, dans le cadre de ses missions, organise des surveillances multicentriques sur la fréquence des infections associées aux soins et des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Pour compléter la surveillance des résistances bactériennes, une méthode de surveillance des politiques de bon usage des antibiotiques et de leur consommation a été proposée dès 1999 aux établissements de santé volontaires. Cette surveillance a été proposée à nouveau en 2002 puis chaque année depuis 2005, dans un contexte d'intérêt grandissant pour le bon usage des antibiotiques à l'hôpital [Rogues 2004, Rogues 2005] : le nombre d'établissements participants est ainsi passé de 99 en 2002 à 258 en 2008 pour se stabiliser à 246 en 2009.

Cette surveillance anticipait, d'une certaine manière, le recueil effectué depuis 2007 au niveau national à travers le bilan des activités de lutte contre les infections

nosocomiales et utilisé pour construire l'indicateur ICATB du tableau de bord. En effet, les items constituant ICATB figuraient déjà, pour la plupart, dans notre questionnaire d'enquête (les formulations différentes ayant été harmonisées dès 2007, pour le recueil des données 2006).

Section II : Objectif de l'étude

Les objectifs de la surveillance ont été de :

- décrire la politique d'utilisation et la consommation des antibiotiques dans les différents types d'établissements de santé ;
- suivre l'évolution dans le temps de ces indicateurs ;
- inciter chaque établissement participant :
 - à dresser un état des lieux de sa politique antibiotiques, de façon plus détaillée qu'à travers l'indicateur ICATB,
 - à surveiller la consommation des antibiotiques, en utilisant une méthodologie et des outils en cohérence avec les recommandations nationales, et à mettre ses résultats en parallèle avec les résistances bactériennes,
 - à se situer par rapport à des établissements comparables,
 - à analyser les différences, afin d'identifier des pistes d'évaluation complémentaire pour optimiser l'utilisation des antibiotiques.

Section III : Méthode de l'étude

A – Collecte des données

1 – Période et mode de recueil des données

Les données ont été collectées rétrospectivement entre 2006 et 2010 pour la période du 1er janvier au 31 décembre de l'année N-1 (soit 2005 à 2009), auprès d'établissements de santé volontaires, par auto-questionnaire. La méthodologie tient compte des recommandations nationales pour le suivi de la consommation des antibiotiques tel que prévu pour le tableau de bord des infections nosocomiales et pour l'accord-cadre national concernant le bon usage des antibiotiques²¹⁴.

2 – Etablissements et activités concernés et exclusions

Tous les établissements de santé ayant une activité d'hospitalisation complète étaient concernés par la surveillance.

Etaient exclus les établissements ayant uniquement une activité d'hospitalisation à domicile, les maisons d'enfants et pouponnières à caractère sanitaire spécialisé et les structures de dialyse.

Dans les établissements participants, les hospitalisations complètes (y compris hospitalisations de semaine) faisaient l'objet du recueil dans les services de

- médecine, y compris soins intensifs,

²¹⁴ Méthodologie et résultats annuels de ces enquêtes accessibles sur le site du CCLIN Sud-Ouest : www.cclin-sudouest.com, rubrique « surveillance ».

- chirurgie, y compris bloc opératoire, salle de soins post-interventionnelle, soins intensifs chirurgicaux,
- réanimation médicale et chirurgicale,
- pédiatrie, y compris réanimation et unités de soins intensifs (USI) pédiatriques et néonatales, chirurgie, soins de suite et de réadaptation (SSR) pédiatriques,
- gynécologie/obstétrique, y compris bloc obstétrical,
- soins de suite et de réadaptation pour adultes,
- soins de longue durée (SLD),
- et psychiatrie.

Etaient exclues la rétrocession externe et les activités ne correspondant pas à une hospitalisation complète ou de semaine en établissement de santé : venues, séances, journées de prise en charge (hospitalisation à domicile...), consultations, passages (urgences), journées d'hébergement en maisons de retraite et en établissement d'hébergement de personnes âgées dépendantes (EHPAD), unités de consultations et soins ambulatoires pour les personnes détenues (UCSA).

3 – Données recueillies

Les données recueillies portaient sur :

- l'activité des établissements :
 - type de l'établissement (centre hospitalier (CH), établissements privés à but lucratif ou non ayant une activité de médecine, chirurgie et/ou obstétrique (MCO), établissements spécialisés en psychiatrie (PSY), établissements de soins de suite et de réadaptation (ESSR) et hôpitaux locaux (LOC)),
 - nombre de journées d'hospitalisation (JH), nombre d'admissions, nombre de lits, calcul de la durée moyenne de séjour (DMS) théorique (nb de JH/ nb d'admissions), pour l'ensemble de l'établissement et par secteurs d'activité (médecine, chirurgie, réanimation, obstétrique/gynécologie, pédiatrie, SSR, SLD, psychiatrie)
- la politique locale d'utilisation des antibiotiques : existence des mesures préconisées dans les recommandations professionnelles et le corpus juridique applicable aux établissements de santé notamment la circulaire n°272 du 2 mai 2002.
- la consommation des antibiotiques en quantité d'unités communes de dispensation (UCD) dispensées pour chaque présentation d'un antibiotique, c'est-à-dire le nombre de comprimés, sachets, ampoules, flacons de solution buvable... pour chaque forme pharmaceutique commercialisée.

Les antibiotiques inclus étaient :

- les antibiotiques à visée systémique (classification J01 de l'ATC- OMS, version de l'année de recueil, recalculée avec la version 2010 pour le suivi de tendances, cf. <http://www.whooc.no/atcddd/>),
- la rifampicine (antituberculeux classé en J04AB02) et les imidazolés *per os* (antiparasitaires classés en P01AB).

Les anti-infectieux exclus étaient :

- les anti-tuberculeux, les anti-viraux, les antifongiques et les anti-parasitaires (sauf exceptions mentionnées plus haut : rifampicine et imidazolés *per os*).
- les antibiotiques utilisés à visée de décontamination digestive (comprimés de colistine, gélules d'aminosides...).

B – Analyse des données

L'analyse des données a été effectuée par l'équipe du CCLIN Sud-Ouest, à l'aide des logiciels Excel®, S-Plus® et EPI-INFO®.

1 – Analyse descriptive des politiques et consommations

Les mesures de bon usage des antibiotiques ont été décrites pour l'ensemble des établissements et par type d'établissement pour chaque année de surveillance.

Les mesures, telles que recommandées dans les différents textes composant le cadre juridique, ont été classées dans trois domaines principaux :

- organisation : mesures témoignant de l'engagement institutionnel,
- ressources, humaines et informatiques : mesures nécessitant des moyens et outils et dont la faisabilité apparaît liée au type et à l'activité de l'établissement,
- actions, dont
 - o les actions éducatives/ persuasives, qui nécessitent des professionnels qualifiés et du temps dédié,
 - o les actions restrictives, qui nécessitent l'investissement des pharmaciens et autres professionnels formés,
 - o et les actions de surveillance et diffusion d'information, dont la mise en œuvre dépend des moyens en place mais qui peuvent être réalisées en routine par la suite sans trop d'investissement humain.

Cette classification a été adaptée à partir de celles proposées précédemment pour mieux correspondre au type de ressources nécessaires pour la mise en œuvre des mesures considérées [Davey 2005, Rogues 2005, Schouten 2005, Miliani 2008].

En complément, l'indice composite du bon usage des antibiotiques (indicateur ICATB) a été calculé à partir des critères figurant dans le questionnaire, pour « résumer » l'implication des établissements. La valeur de cet indicateur (score maximal de 20) a été déterminée chaque année selon la méthode nationale de calcul²¹⁵.

Pour les consommations d'antibiotiques, les quantités saisies dans le fichier Excel étaient converties en nombre de doses définies journalières (DDJ) pour chaque antibiotique. Les quantités étaient ensuite rapportées à l'activité afin d'exprimer l'indicateur de consommation :

- en nombre de DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation (JH) selon les recommandations nationales
- et en nombre de DDJ pour 100 admissions, ainsi que cela a été préconisé par certains auteurs [Filius 2005]. Cette unité est également utilisée aux Pays-Bas et au Danemark en routine²¹⁶.

Les valeurs de DDJ utilisées sont celles définies par l'OMS et en vigueur au 1^{er} janvier 2010²¹⁷. Ainsi, par rapport aux années précédentes, la DDJ utilisée pour le céfotiam était de 1,2 g au lieu de 0,8 g antérieurement. Pour le suivi des tendances, les données des années précédentes ont été recalculées avec cette nouvelle valeur.

²¹⁵ Méthode de calcul détaillée dans la fiche « ICATB » sur le site du Ministère de la santé : http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_technique_icatb.pdf (datée de novembre 2007)

²¹⁶ Se référer aux rapports annuels de consommation des antibiotiques Danmap et Nethmap

²¹⁷ Liste et valeur des DDJ 2010 disponible en annexe de la méthodologie de surveillance 2010 du CCLIN Sud-Ouest (site du CCLIN Sud-Ouest, rubrique « surveillance »)

L'analyse a consisté à décrire la distribution (médiane et percentiles de distribution), par type d'établissement et par secteur d'activité, tous antibiotiques confondus et par familles. Le taux global (ou moyenne pondérée) a été calculé en ramenant le nombre total de DDJ consommées dans un type d'établissement ou un secteur d'activité au nombre total de JH ou d'admissions réalisées dans le type d'établissement ou le secteur d'activité correspondant. L'évolution au cours du temps des consommations de chaque année a été étudiée pour l'ensemble des antibiotiques et pour certaines familles (test de Spearman).

2 – Relation entre encadrement juridique et politiques locales

Les relations entre cadre juridique et politique locale de bon usage des antibiotiques ont été étudiées en confrontant les mesures en place chaque année et les progrès réalisés d'une année à l'autre par rapport à la chronologie de l'adoption de textes officiels et des moyens dédiés à leur application (mesures incitatives, financement, contrôles et sanctions).

3 – Analyse des liens entre politique de bon usage et consommation d'antibiotiques

Des travaux préalables ont montré que des valeurs de consommations d'antibiotiques élevées étaient généralement associées à un score ICATB élevé ou un grand nombre de mesures en place²¹⁸. Nous avons donc cherché à identifier les relations entre l'évolution des consommations et la mise en œuvre, durant la période d'étude, de mesures concourant au bon usage des antibiotiques.

Ainsi, l'évolution des consommations entre 2005 et 2009, en nombre de DDJ/1000 JH, dans chaque établissement était la variable à expliquer. L'évolution de six indicateurs a été étudiée :

- consommation de l'ensemble des antibiotiques,
- consommation de céphalosporines de troisième génération (C3G),
- consommation de fluoroquinolones à visée systémique (c'est-à-dire les fluoroquinolones sauf la norfloxacine),
- consommation de carbapénèmes,
- consommation de glycopeptides,
- part représentée par les antibiotiques à large spectre parmi l'ensemble des antibiotiques : C3G, carbapénèmes, fluoroquinolones à visée systémique et glycopeptides (« Part CCFG »).

Ces familles antibiotiques ont été sélectionnées du fait de leur large spectre d'action, de leur impact sur la résistance bactérienne [Rice 2001, Muller 2004, Paramythiotou 2004, Rogues 2007c] et des possibilités d'actions efficaces pour améliorer leur usage, se traduisant généralement par une réduction de leur consommation [Solomon 2001, Carling 2003, Rüttiman 2004, Politis 2009, Doco-Lecompte 2010].

Pour l'analyse univariée, la valeur quantitative de l'évolution des consommations était la variable à expliquer. Pour l'analyse multivariée, une régression logistique a été réalisée afin d'étudier les facteurs liés à une baisse supérieure à 10%. Une variable qualitative caractérisant « l'évolution des consommations » par rapport à une diminution de 10% a donc été utilisée. Ce seuil a été sélectionné en référence à l'objectif fixé dans l'accord-cadre national de bon usage des antibiotiques de 2006.

²¹⁸ Nous avons retrouvé des résultats similaires en comparant les valeurs de consommations (ensemble des antibiotiques, fluoroquinolones, céphalosporines de troisième génération, glycopeptides) selon la présence ou non d'une mesure la même année ou l'année précédente en utilisant le test de Wilcoxon/Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis (si plusieurs groupes).

Les variables explicatives étaient :

- le type d'établissement (variable qualitative à 5 classes),
- les mesures de bon usage en place (variables qualitatives binaires).

Pour tenir compte du délai nécessaire entre la mise en œuvre de mesures et l'observation d'un impact sur les consommations, les actions conduites entre 2005 et 2008 ont été considérées :

- le niveau de « politique » en début d'étude : moyenne des scores ICATB en 2005 et 2006 (variable qualitative à deux classes selon positionnement par rapport à la médiane) ;
- les mesures individuelles sur une ou plusieurs années entre 2005 et 2008 qualitatives binaires –oui/non).

L'analyse univariée a consisté en une comparaison de l'évolution des consommations entre 2005 et 2009 (exprimée en pourcentage d'évolution par rapport à 2005²¹⁹) selon la présence ou non d'une mesure les années précédentes (en 2005 ou 2006 ou 2007 ou 2008) :

- sur l'ensemble des établissements,
- pour les CH et MCO réalisant plus de 50% de leur activité, en nombre de JH, en court séjour, pour tenir compte de l'hétérogénéité de ces structures²²⁰.

Les distributions des valeurs d'évolution dans chaque groupe ont été comparées en utilisant un test non paramétrique : Wilcoxon/Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis quand il y avait plusieurs groupes.

Pour la régression logistique multivariée (variable à expliquer : réduction de consommation entre 2005 et 2009 supérieure à 10%), les variables explicatives introduites étaient celles pour lesquelles un seuil de significativité $p < 0,25$ avait été retrouvé dans l'analyse univariée.

§ II. Description des établissements participants

Les données présentées dans ce travail sont issues de l'analyse de 74 établissements ayant fourni des informations cinq années consécutives entre 2005 et 2009. Ces établissements représentaient 17% des lits et des ES de l'interrégion Sud-Ouest (23% des CH, 22% des MCO, 12,5% des ESSR, 13,5% des LOC et 8,5% des PSY), totalisant 3,5 millions de JH annuelles et près de 430 000 admissions en 2009.

L'évolution de l'activité de ces établissements entre 2005 et 2009 est présentée dans le tableau 4.

²¹⁹ $(\text{nombre de DDJ}/1000 \text{ JH en } 2009 - \text{nombre de DDJ}/1000 \text{ JH en } 2005) / \text{nombre de DDJ}/1000 \text{ JH en } 2005 \times 100$

²²⁰ Pour les autres types d'établissements, l'activité est davantage comparable d'un établissement à l'autre et la part de court séjour est par définition inférieure à 50%.

Tableau 4 : Evolution de l'activité des 74 établissements étudiés de 2005 à 2009

Type	N	2005			2009			Evolution 2005-2009 en %		
		Nb JH	Nb Adm	DMS	Nb JH	Nb Adm	DMS	JH	Adm	DMS
CH	22	1 792 715	221 183	8,1	1 486 814	193 993	7,7	-17,0	-12,3	-5,4
MCO	26	940 275	208 011	4,5	966 554	203 152	4,8	+2,8	-2,3	+5,3
ESSR	14	466 214	12 492	37,3	495 106	14 163	35	+6,2	+13,4	-6,3
LOC	7	218 646	3 948	55,4	201 800	4 046	50	-7,7	+2,5	-9,9
PSY	5	435 451	14 726	29,6	376 257	14 343	26,2	-13,6	-2,6	-11
Ensemble	74	3 853 301	460 360	8,5	3 526 531	429 697	8,2	-9,1	-5,8	-3,5

JH : journées d'hospitalisation ; Adm : admissions ; DMS : durée moyenne de séjour

Sur l'ensemble des établissements, l'activité a évolué à la baisse en nombre de journées d'hospitalisation (-9,1%) et d'admissions (-5,8%), la DMS globale variant peu. L'évolution a été progressive au fil des ans et les mêmes tendances avaient été décrites sur les 84 ES ayant participé entre 2005 et 2008 (réduction de 7% environ des JH et de 6% des admissions sur un échantillon comportant 2 CH, 5 MCO, 2 PSY et 1 LOC supplémentaires).

Des disparités importantes apparaissaient selon le type d'ES :

- Les ESSR étaient les seules structures où l'activité, en nombre de JH et d'admissions, avait progressé (augmentation de 6% des JH et 13% des admissions), avec une légère diminution de la DMS et des différences selon les ES.
- Les structures de type CH, PSY et LOC avaient vu leur nombre de JH diminuer et le nombre d'admissions se réduire dans une moindre mesure ou se stabiliser (LOC et PSY). En conséquence, la durée moyenne de séjour (DMS) calculée était en très légère diminution entre 2005 et 2009 pour les CH (8 jours) et diminuée pour les PSY (de 30 jours à 26) et les LOC (de 55 à 50).
- Pour les MCO, une relative stabilité des JH et des admissions était observée, avec une DMS en très légère augmentation mais restant courte, inférieure à 5 jours.

Chapitre II : Relations entre cadre juridique, politique locale de bon usage et consommations d'antibiotiques

§ I. Evolution des stratégies locales de bon usage des antibiotiques : des progrès considérables en lien avec un cadre juridique renforcé

L'étude des relations entre l'encadrement juridique pour le bon usage des antibiotiques à l'hôpital et l'évolution des mesures de bon usage des antibiotiques dans 84 établissements de santé ayant collecté des informations entre 2005 et 2008 a fait l'objet d'un article accepté pour publication dans « *Journal of Hospital Infection* » : « *Antibiotic stewardship programmes: legal framework and structure and process indicator in Southwestern French hospitals, 2005-2008* ».

Les tendances d'évolution des politiques locales de bon usage des antibiotiques observées entre 2005 et 2008 sont globalement confirmées sur la cohorte de 74 établissements de santé ayant aussi fourni des données pour l'année 2009, et présentées ci-après : augmentation du nombre de mesures mises en œuvre dans les 74 établissements et progression du score ICATB (coté sur 20) (figure 24). Le niveau

de mise en place des mesures restait toutefois hétérogène, les hôpitaux locaux ayant moins progressé que les autres types. L'amélioration observée entre 2008 et 2009 pour les cinq hôpitaux psychiatriques ayant participé est liée en grande partie à deux établissements : mise en place d'un référent dans une structure, tenue de trois réunions de l'instance et mise en place d'actions d'évaluation.

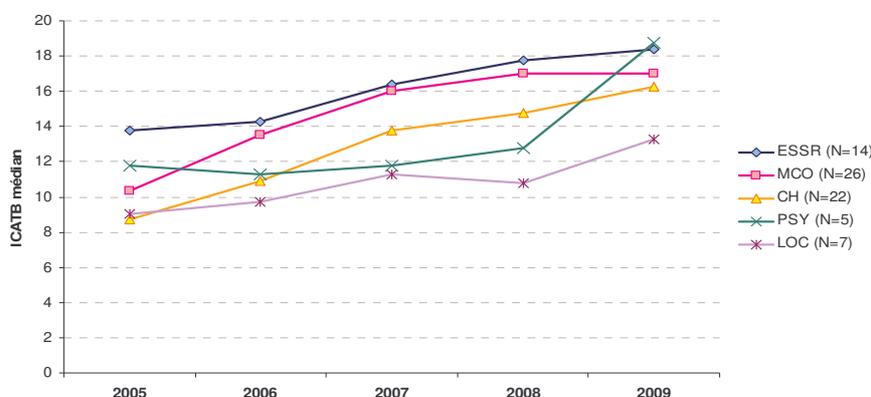


Figure 24 : Evolution de l'indicateur ICATB médian selon le type d'établissement entre 2005 et 2009.

Les figures 25 et 26 représentent l'évolution de certaines mesures de bon usage des antibiotiques.

Les mesures qui étaient en place dès 2005 dans plus de 80% des établissements de santé et présentes en 2009 dans 95 à 100% des établissements ne sont pas représentées :

- instance chargée du bon usage des antibiotiques [*Organisation*]
- dispensation contrôlée (sans autre précision du mode de contrôle) [*Action restrictive*]
- existence de recommandations locales d'antibioprophylaxie dans les établissements de santé ayant une activité de chirurgie [*Action éducative – formation*]
- liste des antibiotiques disponibles [*Action – diffusion d'information*]
- surveillance de la consommation des antibiotiques [*Action – diffusion d'information*]
- suivi de l'écologie bactérienne [*Action – diffusion d'information*]

D'autres mesures sont maintenant largement diffusées, en place dans plus de 80% des établissements de santé en 2009 :

- désignation d'un référent « antibiotique » [*Moyens – ressources humaines*]
- valorisation du temps pharmaceutique [*Moyens – ressources humaines*]
- diffusion de recommandations locales [*Action éducative – recommandation*]

Les mesures ayant le plus progressé au cours de la période d'étude (augmentation d'au moins 80%) sont :

- la tenue d'au moins trois réunions annuelles de l'instance chargée du bon usage des antibiotiques [*Organisation*];
- l'existence d'une connexion informatique entre la pharmacie et le laboratoire, et les services [*Moyens – ressources informatiques*];
- les ressources informatiques pour la prescription, l'analyse pharmaceutique, et la dispensation des antibiotiques [*Moyens – ressources informatiques*];

- la désignation d'un référent « antibiotique », d'une équipe autour du référent et la possibilité de valoriser le temps consacré par le référent [*Moyens – ressources humaines*];
- parmi les modalités de contrôle de la dispensation des antibiotiques : l'utilisation de support de prescription accompagné d'une argumentation microbiologique et la validation des prescriptions par un référent [*Action restrictive*].
- la formation (formation des nouveaux prescripteurs et formation dans les deux ans précédant le recueil) [*Action éducative – formation*];
- la surveillance de la consommation d'antibiotiques exprimée en DDJ/1000JH, conformément aux textes diffusés en 2006 [*Action – diffusion d'information*].

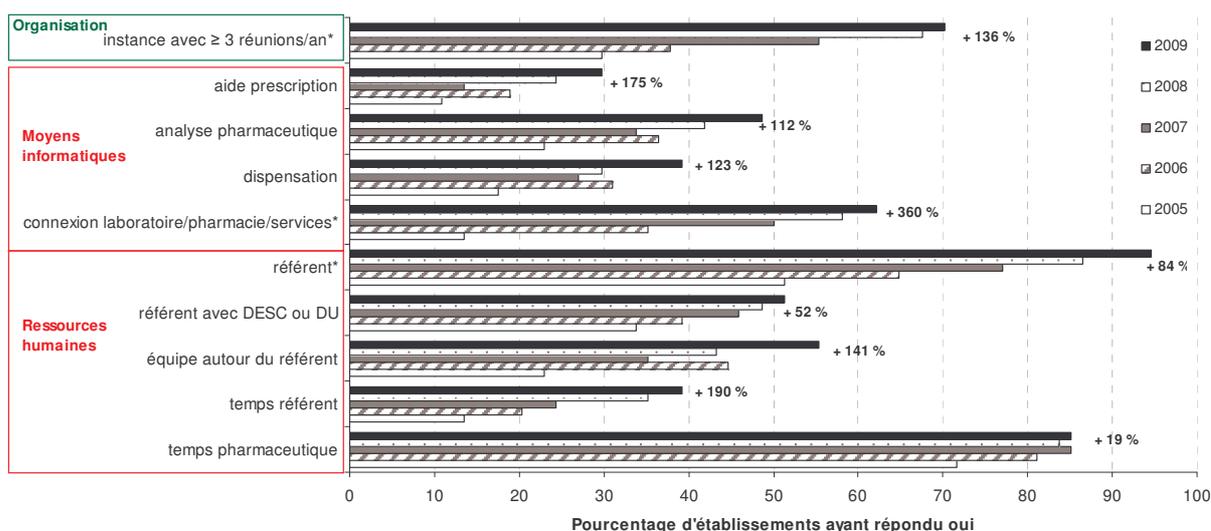
La plupart de ces mesures, incluses dans l'indicateur ICATB, ont fortement progressé à partir de 2006 et 2007. Les actions d'évaluation ont progressé à partir de 2007 surtout [*Action éducative – évaluation*].

En revanche, la fréquence de recours à des prescriptions à durée limitée facilitant la réévaluation des traitements à 48-72h a peu évolué au cours de la période d'étude [*Action restrictive*].

Malgré les avancées réalisées, les mesures les moins répandues étaient celles nécessitant davantage de ressources :

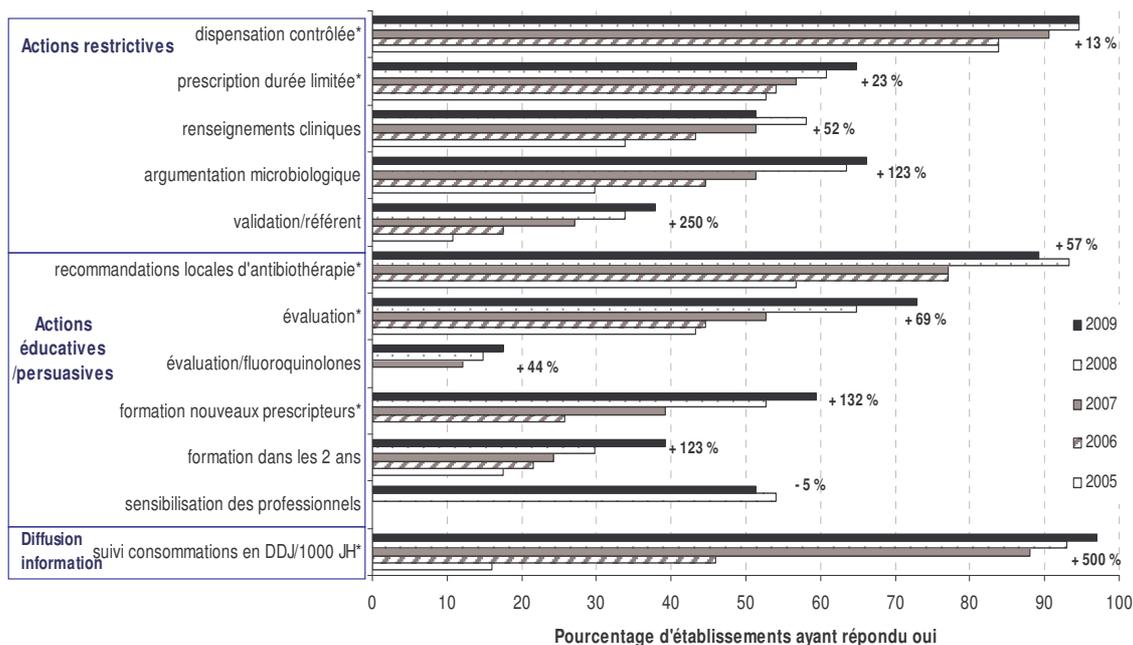
- équipe autour du référent [*Moyens – ressources humaines*],
- dispensation contrôlée utilisant des prescriptions à durée limitée, ou autre moyen de contrôle [*Action restrictive*],
- formation [*Action éducative – formation*],
- évaluation [*Action éducative – évaluation*],
- et bien sûr, informatisation [*Moyens – ressources informatiques*].

Le temps pharmaceutique dédié n'avait pas augmenté (temps médian hebdomadaire de deux heures), ce qui est cohérent avec le faible progrès en matière de dispensation contrôlée utilisant des prescriptions à durée limitée.



* mesures valorisées dans ICATB

Figure 25 : Mise en place des mesures de bon usage entre 2005 et 2009 (N=74) (et évolution du pourcentage d'établissement ayant mis en place la mesure de bon usage des antibiotiques entre 2005 et 2009).



* mesures valorisées dans ICATB

Figure 26 : Mise en place des mesures de bon usage entre 2005 et 2009 (N=74)
(et évolution du pourcentage d'établissement ayant mis en place
la mesure de bon usage des antibiotiques entre 2005 et 2009).

La mise en œuvre des mesures variait encore en 2009 selon le type d'établissement.

- Les CH restaient en retard en matière de moyens informatiques, présents dans moins de 35% des établissements participants sauf pour l'existence d'une connexion entre le laboratoire, la pharmacie et les services cliniques. Ils n'étaient plus les mieux dotés en référents (ils l'étaient jusqu'en 2008 mais ils avaient moins souvent valorisé l'activité par rapport aux MCO et l'activité mentionnée était plus faible que dans les MCO).
- Les MCO étaient plus en avance que les CH en 2009 et avaient davantage progressé concernant :
 - l'utilisation de support de prescription à durée limitée (en place dans 90% des MCO participant en 2009 contre 55% des CH et 64% des ESSR, 3/5 PSY et aucun LOC),
 - la formation,
 - les moyens informatiques (sauf pour l'aide à la prescription et la connexion laboratoire-pharmacie-services de soins).
- Les ESSR étaient les structures les plus avancées en matière de ressources informatiques, avec des progrès réalisés, surtout en matière de connexion laboratoire-pharmacie-services de soins. En revanche, il n'y a pas eu de variation en termes d'utilisation de prescription à durée limitée et une faible progression concernant la formation des nouveaux prescripteurs.
- Les LOC restaient en retard sur la plupart des mesures, malgré des progrès pour la diffusion de recommandations locales, la désignation de référent, le suivi de la consommation des antibiotiques.

- Dans les cinq PSY participant, des mesures étaient en place dès 2005 : instance pour le bon usage des antibiotiques, dispensation contrôlée, liste d'antibiotiques disponibles, suivi des consommations, de l'écologie locale, recommandations locales. Davantage de structures avaient désigné un référent et conduit des actions d'évaluation. Les moyens informatiques étaient présents dans 2 à 3 des PSY sur 5.

Ainsi, les établissements de santé avaient mis en place de plus en plus de mesures contribuant au bon usage des antibiotiques, mais des différences persistaient en fonction du type d'établissement. Notre étude a permis de recueillir des informations sur des aspects pratiques de la mise en place des différentes mesures comme le temps dédié par les professionnels, l'utilisation des données d'évaluation des pratiques, les thèmes des actions d'évaluation, le champ des antibiotiques et des services couverts par le système de dispensation contrôlée. Ces données apportent un éclairage sur les différences complémentaires existantes entre établissements de santé et offrent des pistes de travail.

§ II. Evolution des consommations d'antibiotiques

L'évolution des consommations est décrite pour les 74 établissements de santé ayant retourné des données de 2005 à 2009.

Section I : Evolution de la consommation globale d'antibiotiques

A – Consommation d'antibiotiques en nombre de DDJ

La quantité totale d'antibiotiques utilisés dans les 74 établissements de santé participants, en nombre de DDJ, a baissé de 6,7% entre 2005 et 2009 et de 8,3% entre 2006 et 2009. Cette réduction est observée pour tous les types d'établissements, dans des proportions variables.

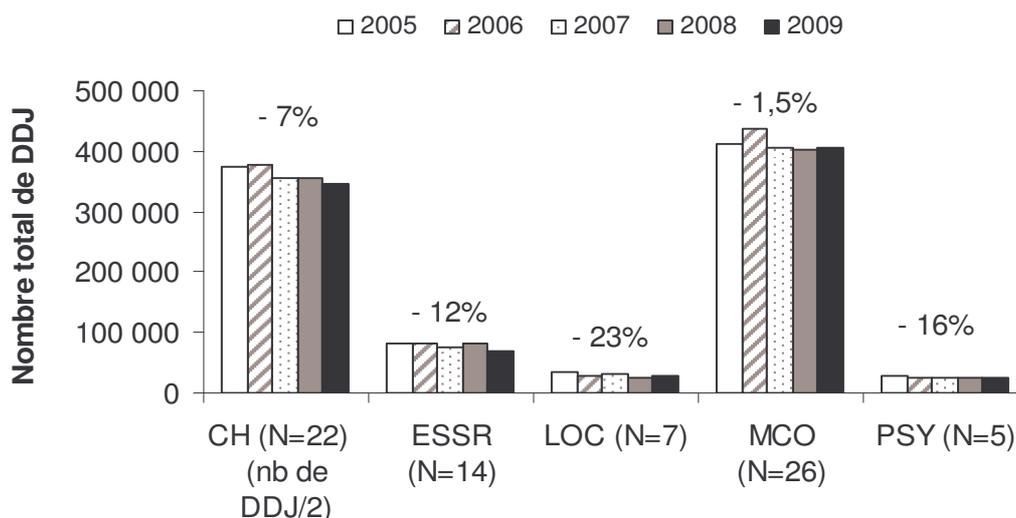


Figure 27 : Evolution de la consommation totale d'antibiotiques, en nombre de DDJ, par type d'établissement, entre 2005 et 2009*

* Le pourcentage indique l'évolution entre 2005 et 2009. Pour des raisons de représentation graphique, la quantité de DDJ utilisée dans les CH a été divisée par deux

Cette réduction s'explique en grande partie par la réduction d'activité observée entre 2005 et 2009 et la situation est donc plus contrastée lorsque les quantités d'antibiotiques sont rapportées à l'activité.

B – Consommation d'antibiotiques rapportée aux journées d'hospitalisation

Rapportée au nombre de journées d'hospitalisation (Tableau 5 et Figure 28), la consommation globale est passée de 338 à 347 DDJ/1000 JH (+2,5%) entre 2005 et 2009. Cette relative stabilité résulte de tendances différentes selon les types d'établissement : augmentation dans les CH (de 417 à 467 DDJ/1000 JH), une baisse ou une stabilité étant observée dans les autres types d'établissement. Aucune des évolutions n'apparaît significative.

Tableau 5 : Evolution des consommations en nombre de DDJ, tous antibiotiques confondus par type d'établissement

	Nb DDJ / 1000 JH (Taux global)					Evolution	
	2005	2006	2007	2008	2009	Delta 2009-2005	p*
CH (N=22)	417	459	434	453	467	12,1%	p=0,19
MCO (N=26)	438	442	428	423	420	-4,2%	p=0,057
ESSR (N=14)	172	159	165	164	143	-17,1%	p=0,13
LOC (N=7)	160	169	181	161	134	-16,4%	p=0,48
PSY (N=5)	68	58	59	72	66	-2,6%	p=0,76
Ensemble	338	353	341	352	347	2,5%	p=0,62

*Test de Spearman

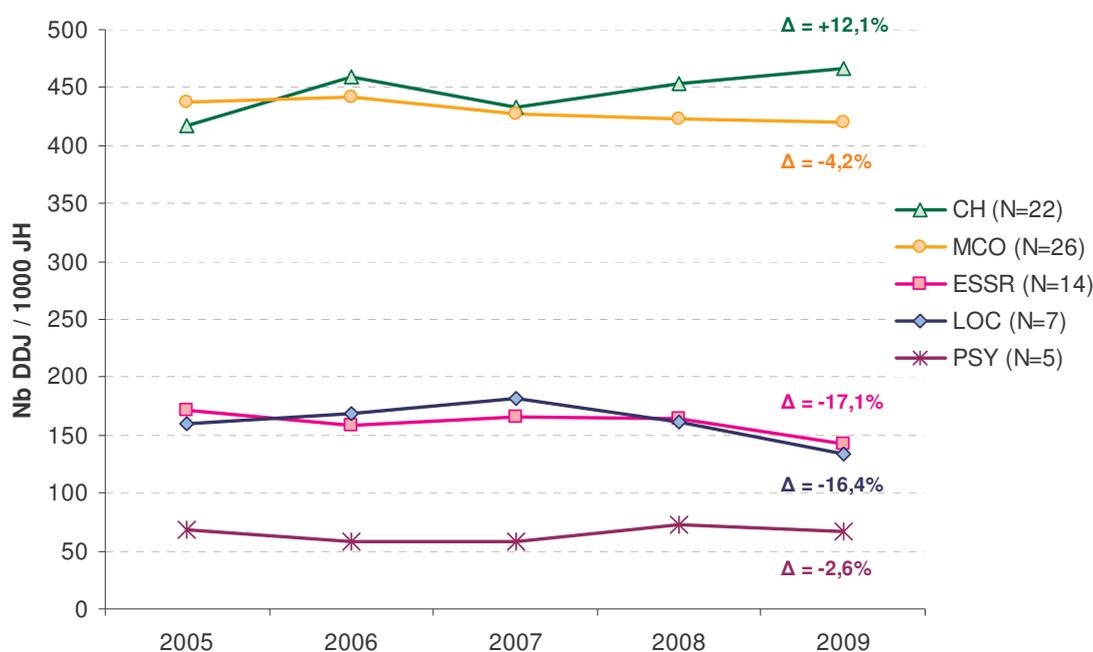


Figure 28 : Evolution des consommations totales d'antibiotiques en nombre de DDJ/1000 JH selon le type d'établissement

La représentation des distributions des consommations par type d'établissement entre 2005 et 2009 permet en outre d'illustrer (figures 29 et 30) :

- l'augmentation des consommations moyennes et médianes et la relative stabilité de l'étendue de la distribution pour les CH (étendue des valeurs de 127 à 737 DDJ/1000 JH en 2005 et de 107 à 648 DDJ/1000 JH en 2009),
- la relative stabilité des consommations moyennes et médianes pour les MCO, avec un resserrement de la distribution des valeurs de consommation, avec notamment moins de valeurs élevées en 2009 (étendue des valeurs de 210 à 717 DDJ/1000 JH en 2005 et de 233 à 552 DDJ/1000 JH en 2009).

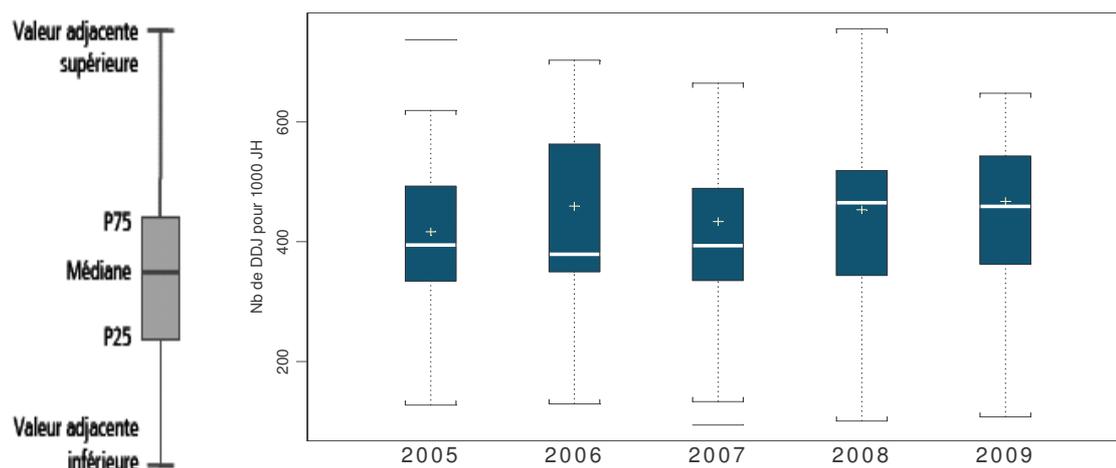


Figure 29 : Evolution des consommations totales d'antibiotiques en nombre de DDJ/1000 JH pour les CH*

* La valeur de la moitié des établissements se situe dans la zone délimitée par les percentiles 25 (P25) et 75 (P75). L'étendue entre les valeurs P25 et P75 ($P75 - P25$) est appelée intervalle interquartile (IIQ). La valeur adjacente inférieure correspond à la plus faible valeur observée qui reste comprise entre la valeur du P25 et la valeur ($P25 - 1,5 \text{ IIQ}$). La valeur adjacente supérieure correspond à la plus haute valeur observée qui reste comprise entre la valeur du P75 et la valeur ($P75 + 1,5 \text{ IIQ}$). Les valeurs qui se situent au-delà de ces limites sont considérées comme des « *outliers* » et sont figurées par un trait. Le taux global est représenté par une croix.

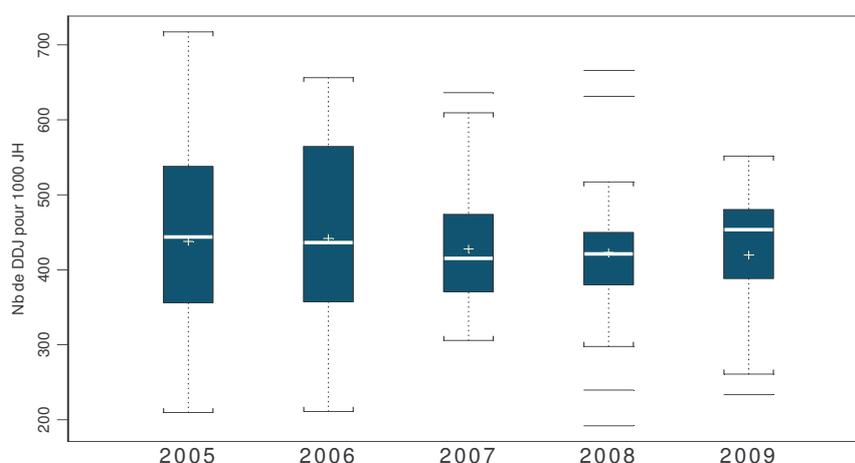


Figure 30 : Evolution des consommations totales d'antibiotiques en nombre de DDJ/1000 JH pour les MCO

C – Consommation d'antibiotiques rapportée au nombre d'admissions

La consommation d'antibiotiques rapportée au nombre d'admissions n'a pas évolué : 283 DDJ/100 admissions en 2005 et 285 en 2009 pour l'ensemble des 74 établissements de santé. Ainsi, les variations observées dans les hôpitaux de court séjour (CH et MCO) sont plus faibles que lorsqu'elles sont exprimées en nombre de DDJ/ 1000 JH (Figure 31).

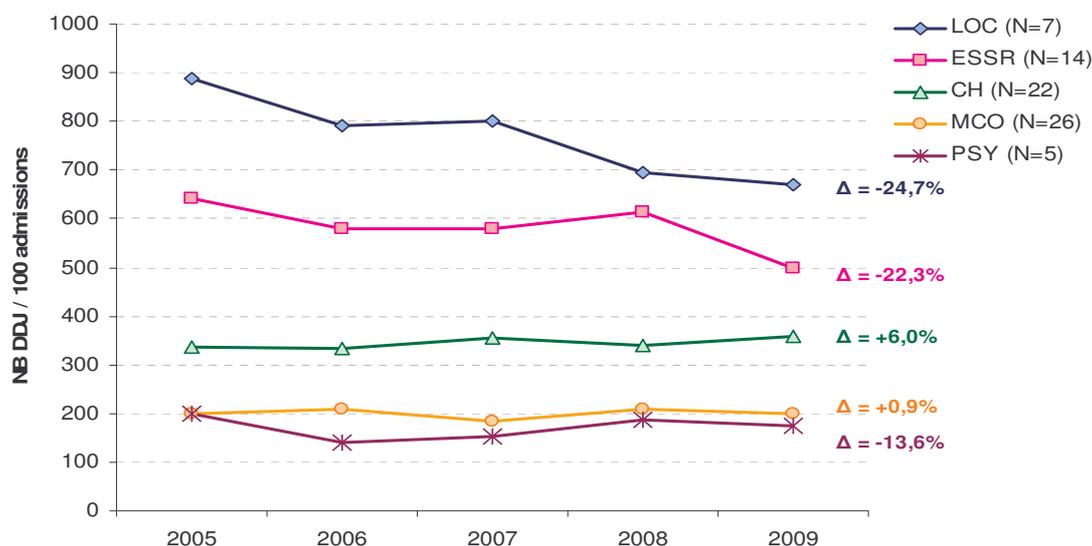


Figure 31 : Evolution des consommations totales d'antibiotiques en nombre de DDJ/100 admissions selon le type d'établissement

En synthèse, les consommations globales d'antibiotiques sont restées stables ou ont diminué qu'elles soient exprimées en nombre de DDJ pour 1000 JH ou en nombre de DDJ pour 100 admissions, à l'exception des CH dans lesquels la consommation a progressé (dans une moindre mesure toutefois en nombre de DDJ pour 100 admissions).

Section II : Evolution des consommations de certains antibiotiques

Les figures 32 à 34 représentent les évolutions des consommations de familles d'antibiotiques ciblées. Sur la période d'étude, il est observé :

- une augmentation globale des C3G (test des rangs de Spearman ne concluant à une significativité de l'évolution : $p = 0,057$), due à la progression de la ceftriaxone,
- une baisse de la consommation de fluoroquinolones (baisse récente surtout en 2009 par rapport à 2008, à confirmer), famille marquée par une forte progression de la lévofloxacine,
- une stabilité des glycopeptides,
- une augmentation des carbapénèmes de 39%, passant de 2 à 2,8 DDJ/1000 JH (quasi-exclusivement due à l'imipénème)²²¹.

²²¹ L'imipénème est consommé par 70 à 76% des établissements de santé, essentiellement des CH (tous à une exception près en 2009), MCO (81% en 2009), ESSR (57% en 2009). L'ertapénème était utilisé dans neuf établissements en 2008 et 13 en 2009 (progression du nombre d'établissements au fil des ans) et le méropénème dans deux établissements en 2009 (pas de progression). Il n'y avait pas eu de consommations de doripénème en 2009 dans ces 74 établissements.

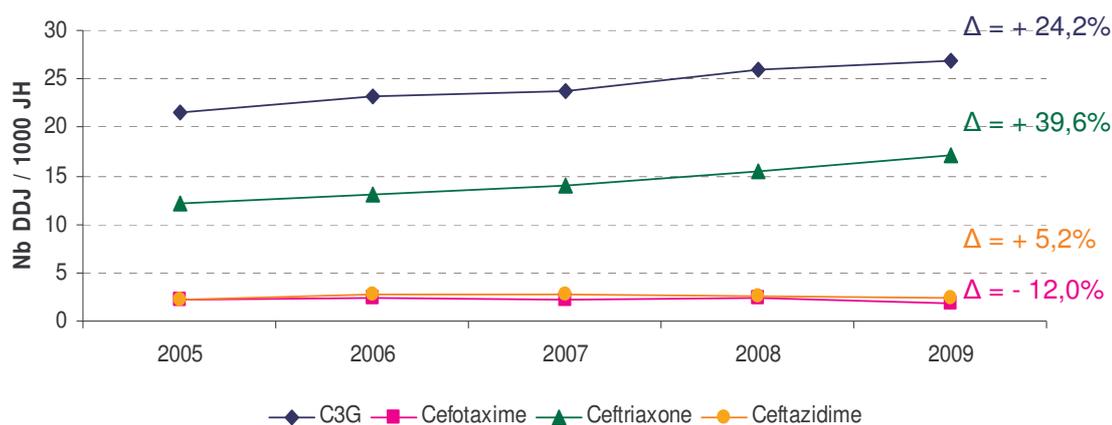


Figure 32 : Evolution de la consommation de céphalosporines de troisième génération entre 2005 et 2009 (N=74)

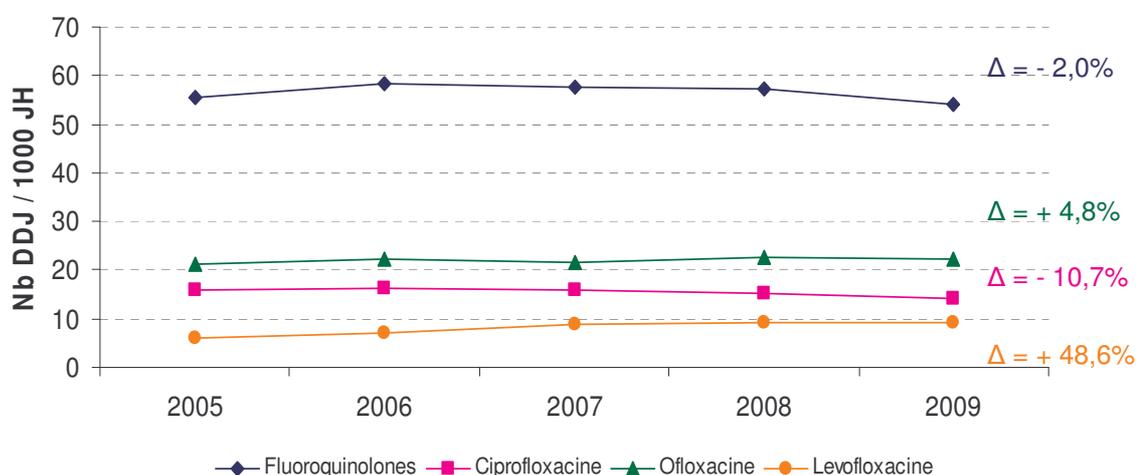


Figure 33 : Evolution de la consommation de fluoroquinolones entre 2005 et 2009 (N=74)

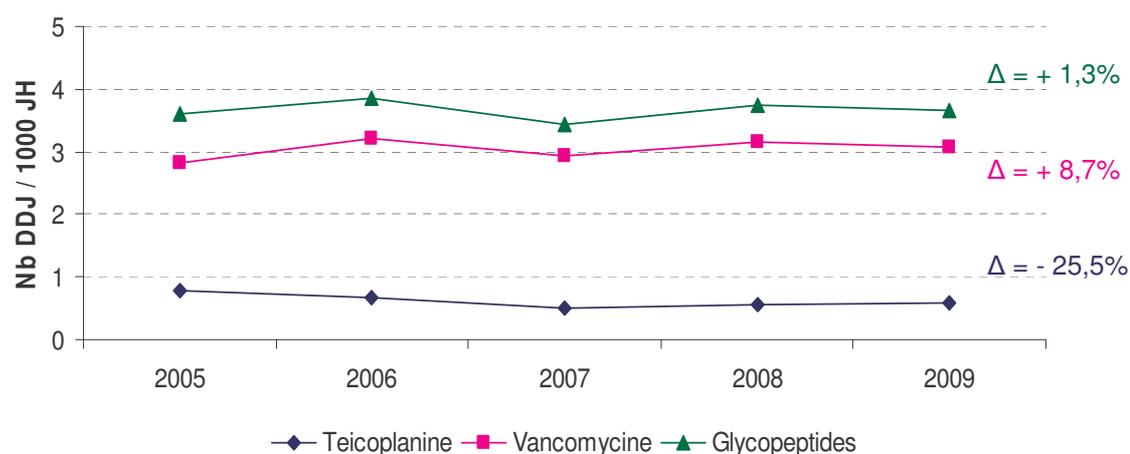


Figure 34 : Evolution de la consommation de glycopeptides entre 2005 et 2009 (N=74)

Des différences dans l'évolution des consommations d'antibiotiques par famille en nombre de DDJ/1000 JH existaient selon le type d'établissement.

- Les C3G ont connu une forte progression en CH, par rapport aux autres types d'établissements.
- La consommation des fluoroquinolones a diminué en MCO et ESSR, est restée plutôt stable en LOC et PSY, et a augmenté en CH. Au sein de cette famille, la consommation de ciprofloxacine s'est réduite et celle de lévofloxacine a augmenté dans tous les types d'ES. Les tendances sont variables pour l'ofloxacine (augmentation CH, diminution en MCO notamment)
- Une augmentation de la consommation des carbapénèmes a été observée uniquement dans les CH.
- En ce qui concerne les glycopeptides, la consommation de vancomycine a progressé en CH. Elle est restée stable en MCO mais la quantité consommée était plus importante qu'en CH. Les consommations en ESSR se sont réduites.
- En cohérence avec l'évolution des C3G, la part représentée par l'ensemble des C3G, les fluoroquinolones à visée systémique, les glycopeptides et les carbapénèmes a augmenté entre 2005 et 2009 pour les CH, LOC et PSY, et est restée stable pour les MCO et ESSR (figure 35). La distribution des valeurs était plus étendue pour les CH en 2009 et plus resserrée pour les MCO par rapport à 2005. En 2009, la distribution des valeurs de cet indicateur était comparable en MCO et en CH (étendue des valeurs de 9,9% à 32,4% et de 11,6% à 34,7% respectivement).

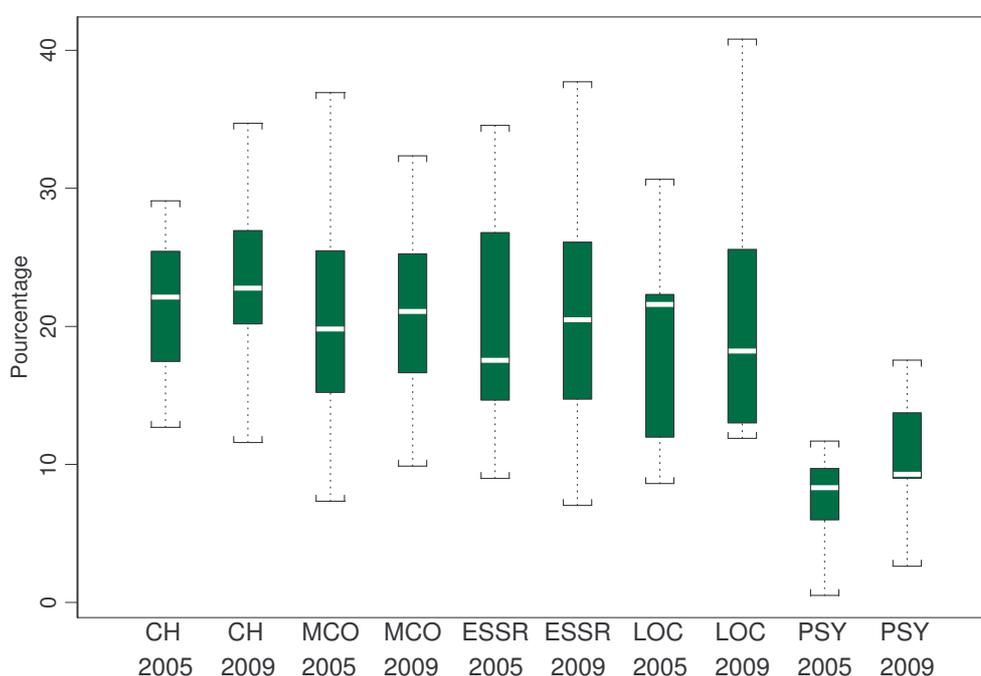


Figure 35 : Distribution des valeurs de la part représentée par l'ensemble des C3G, les fluoroquinolones à visée systémique, les glycopeptides et les carbapénèmes, parmi l'ensemble des antibiotiques en 2005 et 2009, selon le type d'établissement.

§ III. Impact des mesures de bon usage sur la consommation des antibiotiques

Section I : Résultats de l'étude du lien entre la politique locale de bon usage et la consommation d'antibiotiques

A – Un effet contrasté des mesures en place entre 2005 et 2008 sur l'évolution des consommations d'antibiotiques entre 2005 et 2009.

D'une manière générale, la mise en oeuvre de mesures étudiées de bon usage des antibiotiques était associée à une réduction ou une moindre augmentation des consommations totales, des consommations de fluoroquinolones à visée systémique et de la part des antibiotiques ciblés, par rapport aux établissements n'ayant pas mis en place la mesure. L'inverse était souvent observé en ce qui concerne l'évolution des consommations de C3G et de glycopeptides, avec même une augmentation significativement plus importante de la consommation de glycopeptides dans les établissements ayant à la fois un référent, des ordonnances à durée limitée et ayant réalisé des formations pendant au moins deux ans entre 2005 et 2008 (Tableaux 6 et 7).

L'évolution des consommations de céphalosporines de troisième génération différait significativement selon le type d'établissement, y compris lorsque l'analyse était restreinte aux CH et MCO avec plus de 50% de JH en court séjour. Il n'était pas retrouvé de différence significative selon l'établissement pour l'évolution des consommations de fluoroquinolones à visée systémique, de glycopeptides ou la consommation totale.

Trois types de mesures étaient associés à une réduction significative des consommations.

- La réalisation de formations au bon usage des antibiotiques entre 2005 et 2008 était associée à une réduction de la consommation des fluoroquinolones entre 2005 et 2009 alors qu'une augmentation importante était survenue dans les établissements n'ayant pas réalisé de formation.
- L'utilisation de support de prescription à durée limitée, facilitant une réévaluation des traitements, était associée à une moindre augmentation de la part des antibiotiques à large spectre (+8,6% contre 37,4% dans les établissements de santé n'ayant pas mis en place ce système).
- Lors de l'analyse restreinte aux CH et MCO réalisant plus de 50% de JH en court séjour, c'est la combinaison de l'utilisation de support de prescription à durée limitée à la présence d'un référent et à la réalisation de formations pendant au moins deux ans entre 2005 et 2008 qui était associée à une réduction de la part des antibiotiques à large spectre.

A l'inverse, l'existence de recommandations thérapeutiques au moins une année entre 2005 et 2008 était associée à une augmentation de la part des antibiotiques à large spectre, mais seuls trois établissements de santé n'avaient pas mis en place de recommandations au cours de cette période (un LOC, un ESSR et un CH ayant une activité de SSR).

Tableau 6 : Valeurs moyennes des évolutions (en pourcentage) de consommations d'antibiotiques entre 2005 et 2009 selon la présence ou non de mesures de bon usage entre 2005 et 2008 (N=74).

Facteur étudié	Tous antibiotiques		Fluoroquinolones**		Part CCFG***	
		p*		p*		p*
Type d'établissement						
CH (N=22)	+7,9		+7,9		+9,9	
MCO (N=26)	+0,7		+8,6		+9,0	
ESSR (N=14)	-1,5		-12,9		+2,2	
PSY (N=5)	+70,4		+88,3		+116,4	
LOC (N=7)	-15,1	0,15	-6,1	0,16	+12,3	0,09
Score ICATB : moyenne 2505-2006						
> médiane (N=36)	-2,4		-1,6		+11,1	
≤ médiane (N=38)	+13,2	0,44	+17,8	0,26	+19,8	0,77
Recommandations thérapeutiques (05 ou 06 ou 07 ou 08)						
Oui (N=71)	+4,7		+8,9		+17,4	
Non (N=3)	+26,8	0,06	-5,9	0,90	-27,1	0,02
Ordonnance à durée limitée (05 ou 06 ou 07 ou 08)						
Oui (N=56)	+2,5		+2,8		+8,6	
Non (N=18)	+15,2	0,61	+25,5	0,35	+37,4	0,05
Moyens informatiques pour prescription ou analyse (05 ou 06 ou 07 ou 08)						
Oui (N=39)	+0,7		+0,3		+6,2	
Non (N=35)	+11,0	0,80	+17,3	0,53	+26,0	0,12
Formation dans les 2 ans (05 ou 06 ou 07 ou 08)						
Oui (N=40)	-4,0		-3,3		+10,1	
Non (N=34)	+16,9	0,27	+22,0	0,03	+22,0	0,66
Référent avec DU/DESC (05 ou 06 ou 07 ou 08)						
Oui (N=39)	-1,2		+5,0		+14,6	
Non (N=35)	+13,2	0,99	+12,0	0,58	+16,6	0,08
Evaluation (05 ou 06 ou 07 ou 08)						
2 ou + évaluations (N=47)	-0,6		+0,9		+8,2	
1 évaluation (N=13)	-6,4		+0,1		+13,9	
Pas d'évaluation (N=14)	+37,7	0,16	+40,8	0,25	+41,7	0,38
Instance avec 3 ou plus réunions (05 ou 06 ou 07 ou 08)						
Oui (N=55)	+3,1		+6,4		+18,9	
Non (N=19)	+12,8	0,08	+13,8	0,42	+5,9	0,70
Evaluation avec présentation des résultats aux prescripteurs (07 ou 08 ou 09)						
Oui (N=29)	+1,5		-2,2		+3,8	
Non (N=45)	+8,3	0,93	+15,1	0,65	+23,1	0,31
Temps pharmaceutique (sur 2 ans au moins)						
> ou = médiane (N=46)	-0,3		+4,3		+14,6	
< médiane ou pas d'info (N=28)	+15,3	0,73	+15,0	0,60	+17,2	0,22
Temps référent (sur 2 ans au moins)						
> ou = médiane (N=19)	-2,1		-5,2		+11,0	
< médiane ou pas d'info (N=55)	+8,3	0,76	+13,0	0,42	+17,1	0,50
Association [référent+ord DL +formation] (sur 2 ans au moins)						
Oui (N=11)	+5,3		-13,3		-2,4	
Non (N=63)	+5,7	0,43	+12,1	0,07	+18,7	0,18

* Comparaison des distributions, test non paramétrique de Wilcoxon ou Kruskal-Wallis.

** Fluoroquinolones à visée systémique

*** CCFG : part représentée par les C3G, les carbapénèmes, les fluoroquinolones à visée systémique et les glycopeptides parmi l'ensemble des antibiotiques.

Tableau 7 : Valeurs moyennes des évolutions de consommations d'antibiotiques en pourcentage entre 2005 et 2009 selon la présence ou non de mesures de bon usage entre 2005 et 2008 parmi les CH et MCO réalisant plus de 50% de JH en court séjour.

Facteur étudié	Tous antibiotiques	p*	Fluoroquinolones**	p*	Part CCFG***	p*
Type d'établissement						
CH (N=14)	+11,4		+14,7		+12,1	
MCO (N=23)	+0,5	0,12	+8,7	0,42	+9,5	0,17
Formation dans les 2 ans (05 ou 06 ou 07 ou 08)						
Oui (N=25)	+6,3		+8,6		+7,7	
Non (N=12)	+1,3	0,36	+15,9	0,14	+16,5	0,72
Instance avec 3 ou plus réunions (05 ou 06 ou 07 ou 08)						
Oui (N=30)	+3,7		+6,4		+10,4	
Non (N=7)	+8,9	0,61	+30,6	0,51	+11,0	0,35
Evaluation avec présentation des résultats aux prescripteurs (07 ou 08 ou 09)						
Oui (N=18)	+3,5		+4,1		+2,6	
Non (N=19)	+5,8	0,63	+17,5	0,56	+18,0	0,63
Temps référent (sur 2 ans au moins)						
> ou = médiane (N=12)	+0,3		-5,1		+7,3	
< médiane ou pas d'info (N=25)	+6,7	0,54	+18,7	0,14	+12,1	0,60
Association [référent+ordonnance à durée limitée +formation] (sur 2 ans au moins)						
Oui (N=8)	+13,0		-6,2		-6,6	
Non (N=29)	+2,3	0,27	+15,7	0,06	+15,2	0,05

* Comparaison des distributions dans chaque groupe, test de Wilcoxon

** Fluoroquinolones à visée systémique

*** CCFG : part représentée par les C3G, les carbapénèmes, les fluoroquinolones à visée systémique et les glycopeptides parmi l'ensemble des antibiotiques.

B – Etude des mesures associées à une réduction de plus de 10% des consommations entre 2005 et 2009.

L'analyse multivariée (régression logistique) prenant en compte le type d'établissement a permis d'identifier les mesures associées à une baisse de plus de 10% des indicateurs de consommation.

La combinaison des mesures : référent et utilisation de prescriptions à durée limitée et réalisation de formations, pendant au moins deux ans entre 2005 et 2008, était statistiquement associée à une réduction de plus de 10% de la consommation de fluoroquinolones à visée systémique entre 2005 et 2009. Cette association est conservée lorsque l'analyse est réduite aux 37 CH et MCO réalisant plus de 50% de leurs JH en court séjour quelle que soit l'unité d'expression de la consommation (pour 1000 JH ou 100 admissions). Le type d'établissement intervient également (tableau 8).

Pour l'évolution de la consommation des C3G, une association avec le type d'établissement et avec le score ICATB moyen en 2005 – 2006 était observée :

- une réduction supérieure à 10% est moins fréquente dans les CH que dans les autres types d'établissements,

- paradoxalement, les établissements ayant un score supérieur à la médiane en début de période étaient moins souvent associés à une réduction supérieure à 10%.

Ainsi, l'effet positif de mesures de bon usage des antibiotiques est davantage observé sur l'évolution de la consommation des fluoroquinolones à visée systémique que sur les autres familles ciblées.

Tableau 8 : Facteurs associés à l'évolution de la consommation de fluoroquinolones à visée systémique et de C3G entre 2005 et 2009.

Facteurs étudiés	Réduction de plus de 10% de la consommation de FQ		Réduction de plus de 10% de la consommation de C3G	
	OR [IC 95]	p	OR [IC 95]	p
Type d'établissement				
CH	référence	-	référence	-
MCO	NS	NS	12 [1,4-109,2]	0,02
ESSR	11,3 [2,2 – 58]	0,004	33,5 [3,3-343,1]	0,003
LOC	7,1 [1,1- 47,4]	0,04	60,5 [4,2 – 866,5]	0,003
Référent + ordonnance durée limitée + formation	6,2 [1,3-31,3]	0,026	-	-
ICATB 2005-2006 > médiane	-	-	0,3 [0,09-0,99]	0,049

Section II : Intérêts et limites de l'étude des politiques de bon usage et des consommations d'antibiotiques

A – Le bon usage des antibiotiques progresse

Alors que la plupart des études multicentriques de l'utilisation des antibiotiques étaient des études ponctuelles, notre étude a permis de suivre à la fois l'évolution des stratégies locales et l'évolution des consommations d'antibiotiques sur 74 établissements de santé pendant cinq ans.

Ainsi, dans les 74 établissements étudiés, les politiques locales pour le bon usage des antibiotiques se sont complétées et améliorées entre 2005 et 2008, et les consommations d'antibiotiques ont été maîtrisées ou réduites sauf dans les CH. La mise en œuvre de mesures de bon usage semble associée à une réduction ou une meilleure maîtrise des consommations totales et des consommations de fluoroquinolones à visée systémique. La combinaison de mesures comportant la présence d'un référent antibiotique, l'utilisation de prescriptions à durée limitée et la réalisation de formations, pendant au moins deux ans sur quatre, a pu être reliée à une réduction significative de la consommation de fluoroquinolones à visée systémique.

Les observations ont confirmé :

- le lien entre le type d'établissement et l'étendue des mesures de bon usage des antibiotiques engagées [Rogues 2005, Schouten 2005, Rogues 2007a, Miliani 2008, Nault 2008, Bruce 2009],
- le lien entre le type d'ES, son activité et la consommation d'antibiotiques [Rogues 2004, Kuster 2008a, Shalit 2008, Amadeo 2010],

- et donc la nécessité de tenir compte de l'activité pour l'interprétation des relations entre données de consommation et de politique locale d'utilisation des antibiotiques.

En ce qui concerne les mesures de bon usage des antibiotiques dans les ES, des progrès considérables ont été réalisés, dans un contexte de renforcement du cadre juridique, avec l'instauration de la diffusion publique de l'indicateur ICATB. En particulier, le développement des mesures nécessitant la mobilisation de ressources a sans doute bénéficié de leur inclusion dans ICATB. La situation dans les établissements de santé français apparaît ainsi plus favorable que celle décrite outre-Atlantique [Nault 2008, Pope 2009, Hersh 2009] ou dans des Etats de l'UE ayant participé à l'étude européenne ABS [Burgman 2008, Kern 2008, Koncan 2008], malgré l'absence d'incitations financières telles que celles mises en œuvre par le Royaume-Uni et la Belgique [Wickens 2006, Goossens 2008, Struelens 2008, Van Gastel 2010]. Des avancées restent nécessaires en matière d'informatisation, dont l'intérêt pour améliorer l'usage des antibiotiques a été montré [Evans 1998, Busing 2008, Sintchenko 2008, Lesprit 2009].

B – Des difficultés persistantes pouvant bénéficier d'une adaptation du cadre juridique et d'une aide à la mise en œuvre effective et efficace

Certes, notre étude présente les limites d'une enquête non exhaustive, menée par auto-questionnaire, auprès d'établissements de santé volontaires. Toutefois, l'objectif recherché ici n'était pas forcément la représentativité mais la possibilité de suivre une évolution et d'identifier les difficultés persistantes en matière de programme d'action pour améliorer l'utilisation des antibiotiques dans les établissements les plus impliqués. En fait, la comparaison des caractéristiques des 74 établissements de notre étude avec 172 autres, ayant participé à l'enquête CCLIN Sud-Ouest en 2009, montre que les établissements de la cohorte ayant participé cinq années consécutives étaient généralement plus grands (en nombre de lits), avec une DMS plus courte. Ces établissements de santé avaient une tendance, non significative, à un niveau plus élevé de consommation d'antibiotiques et de mesures de bon usage en place. Cette observation rejoint le constat d'autres auteurs : les établissements ayant une consommation élevée sont davantage concernés par une utilisation rationnelle des antibiotiques, et mettent donc en place un plus grand nombre d'actions. Une différence significative était observée toutefois : les CH de la cohorte étaient proportionnellement deux fois plus nombreux que les autres à avoir mené une action d'évaluation en 2009 : 71% versus 38%, $p=0,01$.

Outre le caractère déclaratif de l'étude, il existe des différences dans les modalités pratiques de mise en œuvre des mesures qui peuvent influencer sur leur efficacité. Notre étude apporte, sur ce point, des informations complémentaires à l'indicateur ICATB concernant l'utilisation des données de surveillance, la communication des résultats d'audits aux prescripteurs, le temps dédié par le référent antibiotique, le fonctionnement du système de dispensation contrôlée... Une meilleure connaissance de ces aspects pratiques devrait permettre d'identifier les freins et les conditions optimales d'efficacité des actions de bon usage des antibiotiques conduites. Les autorités sanitaires régionales, les CCLIN et les sociétés savantes ont un rôle à jouer pour

- adapter la norme juridique aux besoins et ressources des différents types d'établissement (en particulier ceux n'ayant pas de pharmacie à usage intérieur), promouvoir les organisations en réseau et accélérer l'informatisation du circuit du médicament ;
- favoriser les coopérations et échanges d'expériences ;

- contribuer à la formation et fournir les outils et méthodes d'évaluation adaptés, pour aider notamment à une meilleure utilisation locale des données de surveillance et d'évaluation.

C – Un dispositif de suivi des consommations des antibiotiques à consolider

La consommation d'antibiotiques en nombre de DDJ a diminué entre 2005 et 2009, en lien avec une diminution progressive d'activité dans la plupart des structures. En conséquence, rapportée à l'activité, la consommation apparaît plutôt stable. En complément du suivi en nombre de DDJ pour 1000 JH, recommandé au niveau national, l'utilisation des admissions pour l'interprétation de l'évolution des consommations est particulièrement utile dans un contexte où les durées de séjour tendent à se réduire [Filius 2005, de With 2006a, Danmap 2008] et où les alternatives à l'hospitalisation classique se développent. La relative stabilité de la consommation en nombre de DDJ/ 100 admissions pour les CH incite à penser que le nombre de patients traités a peu augmenté et que les journées d'hospitalisation sont plus « intenses », c'est-à-dire que les patients sans antibiotiques resteraient moins longtemps hospitalisés (ou que la durée d'hospitalisation « sans antibiotique » s'est réduite). Il apparaît donc utile de conseiller aux établissements de santé de suivre l'évolution des consommations dans les deux unités et de définir précisément la source de données pour le nombre d'admissions, comme cela a été fait pour le nombre de JH (utilisation du nombre de séjours issus du système d'information médicalisé ou du nombre d'admissions tel que communiqué par les services administratifs pour les statistiques annuelles d'activité). D'autres unités de mesures de la consommation ont été proposées [Curtis 2004, Muller 2006, Polk 2007, Fitzpatrick 2008, de With 2009], mais, malgré les limites des DDJ et de l'indicateur d'activité, les deux mesures utilisées ici sont les plus consensuelles dans le cadre d'un suivi multicentrique, avec un objectif de benchmarking [Monnet 2007, Kuster 2008b]²²². La mise en place, en 2009, du réseau de surveillance ATB-RAISIN, et l'étude d'évaluation des circuits de recueil des consommations d'antibiotiques à l'hôpital, sous l'égide de la Direction Générale de la Santé du Ministère, contribueront à consolider et à améliorer un système de recueil au niveau national. Ces travaux favoriseront l'analyse des évolutions et l'utilisation des résultats par les professionnels dans un objectif d'amélioration.

D – Des limites à l'étude de l'impact du cadre juridique sur l'utilisation des antibiotiques

L'étude des liens entre le niveau de mise en place du cadre juridique et l'évolution des consommations souffre de certaines des limites relevées lors de l'étude au niveau d'un Etat.

Outre la difficulté, évoquée plus haut, d'appréhender par auto-questionnaire l'efficacité dans la mise en œuvre pratique des mesures, le point majeur est que les structures les plus concernées, donc celles qui ont les consommations les plus élevées, ont mis en place davantage d'actions que les autres. C'est pourquoi nous avons choisi d'étudier l'évolution des consommations et des politiques. La présence de mesures sur une ou plusieurs années avant 2009 a été considérée pour tenir compte du « délai d'impact » des actions ou moyens développés. Il faut souligner toutefois que ce délai varie selon les mesures et que certains auteurs ont identifié un d'effet « d'épuisement », de report

²²² Voir aussi Gould IM, van der Meer JWM. Antibiotic Policies: Theory And Practice. New York : Springer-Verlag, 2004.

des consommations d'une famille à l'autre ou de reprise des pratiques antérieures après la phase active de l'intervention [Belliveau 1996, Lautenbach 2003, Saizy-Callaert 2003]. Lors de l'analyse, nous n'avons pas utilisé l'ensemble des mesures successives ni leurs combinaisons. L'évolution des consommations, calculée entre 2005 et 2009, ne tient pas non plus compte des mesures intermédiaires (qui nous ont permis toutefois de nous assurer de la cohérence des évolutions d'une année à l'autre).

Si, globalement, un impact positif des mesures de bon usage des antibiotiques est observé sur l'évolution des consommations, peu d'associations significatives ont été identifiées entre développement d'actions de bon usage et décroissance des consommations. Plusieurs raisons peuvent être avancées, en lien avec l'utilisation d'un indicateur de consommation, les caractéristiques des établissements suivis et la nature des mesures de bon usage des antibiotiques étudiées.

Tout d'abord, l'indicateur de consommation n'est pas le plus pertinent, l'objectif étant d'améliorer la qualité des prescriptions [Nathwani 1999]. Pour utiliser au mieux cet indicateur de consommation, il faudrait connaître le besoin réel, quantitatif et qualitatif, en antibiotiques, qui dépend des pathologies des patients traités. Améliorer la qualité peut conduire à réduire des durées de traitement, à éviter des traitements inutiles, à réduire des posologies ou, au contraire, à augmenter des posologies ou allonger des durées pour être efficace (cas des infections ostéo-articulaires par exemple) et éviter les sélections de résistances. Toutefois, dans le contexte français, une réduction des consommations est attendue, notamment pour les fluoroquinolones, ce qui justifie l'utilisation de l'indicateur de consommation. En outre, le recueil d'indicateurs de qualité des prescriptions reste plus complexe : la qualité est évaluée lors d'enquêtes spécifiques, reposant sur des audits de pratiques ou des enquêtes de prévalence comportant une évaluation de la conformité à des référentiels [Ansari 2009]. Ces évaluations nécessitent des moyens importants et sont plus difficilement utilisables sur une base multicentrique.

Ensuite, les établissements de santé ayant participé cinq années consécutives sont parmi les plus impliqués dans le bon usage des antibiotiques et ont donc pu maîtriser leur consommation avant 2005, rendant plus difficile l'observation de réductions après 2005. En outre, l'hétérogénéité des politiques et des consommations dans les différents types d'ES a contribué au manque de puissance de l'étude.

Enfin, nous avons exploré l'impact de mesures prises isolément et du score ICATB en début d'étude. Or, l'utilisation d'un score tel ICATB, rassemblant un grand nombre d'items, dont certains étaient en place pour tous les établissements de santé dès le début de la période d'étude, et ayant progressé pour tous les groupes d'établissements, ne permet sans doute pas de distinguer les mesures, ou la combinaison de mesures, ayant l'effet optimal. A l'inverse, si les mesures individuelles étudiées étaient celles ayant montré un intérêt dans des études précédentes et témoignant déjà d'un investissement institutionnel, elles ne sont sans doute pas mises en œuvre partout dans les conditions les plus efficaces pour maîtriser les consommations d'antibiotiques. De plus, le fait que les mesures soient généralement associées les unes aux autres influe sur l'interprétation des résultats. En fait, il est admis que c'est une combinaison de mesures (organisation, moyens, actions restrictives et éducatives), pluridisciplinaires, et une volonté institutionnelle soutenue, qui conduirait à des résultats optimaux [Carling 2003, Rüttimann 2004, Parrino 2005, Davey 2005, Nathwani 2006, Lesprit 2008, Drew 2009].

Nous avons donc identifié une combinaison de mesures pouvant refléter une stratégie complète et multidisciplinaire dans le contexte français. Les actions « hautement

prioritaires» définies en 2002 par la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)²²³ n'étant plus discriminantes en 2009, nous nous sommes fondés sur l'analyse des composantes principales des politiques de bon usage des antibiotiques des établissements de santé ayant participé en 2002, analyse qui nous avait permis d'identifier des regroupements de mesures. Par exemple, l'existence d'un référent, la tenue de réunions sur le bon usage des antibiotiques et la dispensation contrôlée d'antibiotiques, souvent associées, traduisaient une politique institutionnelle active [Rogues 2007a]. Nous avons alors étudié l'effet combiné de trois mesures ne reflétant pas les mêmes aspects de la politique locale : la présence d'un référent, l'utilisation d'ordonnances à durée limitée, témoignant de l'implication pharmaceutique, la réalisation de formations, qui dans l'analyse de 2002 était ressortie comme illustrant un type de stratégie différent des deux autres mesures, et restait, en 2009, parmi les actions les moins répandues.

Même si nos résultats ne permettent pas de conclure à une relation de causalité du fait de la nature observationnelle et non interventionnelle de notre étude, la relation observée illustre l'intérêt de mesures combinées, reflétant l'engagement de l'institution et le développement d'actions pérennes. Des mesures s'appuyant sur une action pharmaceutique, avec utilisation d'ordonnance nominative à durée limitée, ou un système de prescription permettant une délivrance nominative, qui ont été associées à des consommations d'antibiotiques plus faibles à la fin des années 1990 et au début des années 2000 [Alfandari 1999, Miliani 2008], sont à intégrer dans une stratégie plus complète pour atteindre l'objectif de maîtrise de consommation des antibiotiques.

Une autre limite dans l'étude des relations entre politique de bon usage des antibiotiques et consommation d'antibiotiques est que, outre les caractéristiques du patient (pathologie principale et terrain) qui déterminent le besoin en antibiotiques, des facteurs liés à l'établissement interviennent aussi comme le niveau de résistance bactérienne et l'efficacité dans la prévention des infections. La résistance bactérienne est complexe à prendre en compte car elle intervient en tant que déterminant de la consommation antibiotique et est aussi influencée par les pratiques d'utilisation des antibiotiques.

Nous n'avons pas détaillé ici les liens entre politique de bon usage des antibiotiques et évolution des résistances bactériennes. Des travaux étudiant l'impact d'interventions pour améliorer ou réduire l'usage des antibiotiques ont montré un impact favorable sur la résistance bactérienne, parfois avec un décalage dans le temps [Blanc 1999, Geissler 2003], et un effet variable selon le type de mesure de bon usage des antibiotiques [Davey 2006, Zillich 2006]. L'analyse réalisée sur les 54 établissements de santé de notre cohorte ayant fourni des données sur la résistance bactérienne entre 2005 et 2008 n'a pas permis d'identifier des mesures de rationalisation de l'utilisation des antibiotiques associées à une réduction des résistances. Toutefois, la surveillance n'a pas été conçue dans cet objectif et de nombreux biais, au premier rang desquels l'absence de prise en compte des mesures d'hygiène (prévention de la transmission croisée), ainsi que la non-distinction des souches acquises et importées, limitent l'interprétation des résultats.

²²³ La conférence de consensus de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) sur la qualité de l'antibiothérapie [SPILF 2002] avait recommandé la mise en application « immédiate » de certaines actions qualifiées de « hautement prioritaires » : liste des antibiotiques disponibles et liste d'antibiotiques à dispensation contrôlée, mise en place de référentiels concernant en priorité l'antibioprophylaxie et l'antibiothérapie aux urgences, ainsi que le développement de la réévaluation des traitements après 48 à 72 heures et à sept jours. En 2002, une étude sur les établissements de santé du Sud-Ouest avait montré que 20% seulement des 99 participants avaient mise en place ces mesures [Rogues 2005]. En 2009, les premières mesures étaient en place dans tous les participants, la seule mesure encore discriminante étant l'utilisation d'ordonnance à durée limitée permettant la réévaluation des traitements.

§ IV. Perspectives

Sur la base de notre étude, des travaux sont encore nécessaires pour optimiser l'évaluation de l'impact des politiques de bon usage des antibiotiques, telles que promues par le cadre juridique, sur la qualité d'utilisation des antibiotiques et sur les résistances bactériennes et pour préciser leurs conditions d'efficacité.

Nos résultats confirment l'intérêt de promouvoir des mesures synergiques, coordonnées, témoignant d'une politique institutionnelle active et de la mobilisation d'acteurs clés, dès lors que la plupart des mesures organisationnelles et de surveillance et diffusion d'informations sont en place dans la majorité des ES.

Par exemple, l'impact positif sur la qualité d'utilisation des antibiotiques résultant de l'action d'équipes multidisciplinaires d'antibiothérapie, assurant conseil, formation et information des soignants, devrait conduire à encourager la constitution formelle, avec identification de temps dédié, de telles équipes, s'appuyant, notamment, sur un ou plusieurs médecins cliniciens, le microbiologiste, le pharmacien, en lien avec l'équipe d'hygiène [Camins 2009, Diamantis 2010]. Compte-tenu des résultats de notre étude montrant l'impact positif de la présence d'un référent antibiotiques avec l'utilisation de prescription à durée limitée et la réalisation de formations, le rôle de ces équipes serait d'animer des stratégies actives, notamment pour améliorer la formation des professionnels, les évaluations et le retour d'informations aux prescripteurs et assurer l'efficacité des dispositifs de réévaluation des traitements.

Dans ce dispositif, les pharmaciens hospitaliers, avec une formation adaptée, peuvent jouer un rôle central de suivi et conseil au quotidien, ainsi que de co-animation de l'équipe [Knox 2003, Wickens 2006, Tonna 2008, Drew 2009, Wong-Beringer 2009, Ernst 2009, Budwall 2010, Toth 2010].

La pluridisciplinarité facilite la réactivité aux données de surveillance et d'alerte, et l'intégration des avancées techniques et scientifiques en matière de prévention, de vaccination, de diagnostic, de surveillance clinique et biologique des patients pour adapter les traitements et s'assurer de leur efficacité : utilisation de biomarqueurs, tests de diagnostic rapide, biologie moléculaire, optimisation des traitements et de leur effet sur l'émergence des résistances en intégrant les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques [Lawrence 2009].

Par ailleurs, l'indicateur ICATB pourrait évoluer pour inciter à la mise en œuvre de mesures complémentaires et efficaces : par exemple, les mesures requises et la cotation pourraient être modifiées afin de mieux valoriser les combinaisons d'actions synergiques.

Pour améliorer nos connaissances sur les modalités pratiques d'efficacité des politiques de bon usage des antibiotiques, il conviendrait d'étudier, selon une méthodologie adaptée [Ramsay 2003, Davey 2005], l'impact d'une combinaison de mesures sur la conformité des prescriptions aux référentiels locaux, conformité évaluée par des audits de pratiques. Ce type d'étude interventionnelle reste long et complexe à mener. Une méthode « simplifiée » de mesure du bon usage impliquerait d'identifier un indicateur reflétant la qualité des prescriptions, comme par exemple un ratio d'utilisation d'antibiotiques à large spectre par rapport à des antibiotiques à spectre étroit comme cela a été proposé pour la ville [Coenen 2007b]. Une étude pilote pourrait

être conduite pour tester l'utilité de tels indicateurs, en lien avec les autorités sanitaires régionales.

L'interprétation des évolutions de consommations repose sur la connaissance du principal facteur déterminant la consommation d'antibiotiques : le besoin réel de traitement antibiotique, lié à la pathologie des patients. Il pourrait être étudié le lien entre la quantité et la nature des antibiotiques consommés et le « besoin » estimé en utilisant les données du système d'information hospitalier pour identifier et quantifier les séjours justifiant d'un traitement antibiotique car rattaché à un code diagnostique d'infection.

Par ailleurs, l'analyse des obstacles (économiques, organisationnels, culturels...) au développement des démarches de bon usage des antibiotiques reste un axe essentiel pour comprendre et ajuster les conditions pratiques de mise en œuvre des différentes mesures [Grol 2003, Mol 2004, Lucet 2009].

Enfin, l'utilisation de méthodes d'analyses statistiques tenant compte des évolutions dans le temps et des évolutions d'activité, sur les données nationales des réseaux de surveillance de la consommation des antibiotiques et des bilans d'activité de lutte contre les infections nosocomiales (séries temporelles et modèles mixtes sur de grands effectifs) apporteront sans doute des éclairages complémentaires.

CONCLUSION

Près de dix ans après le lancement d'une stratégie communautaire pour rationaliser l'usage des antibiotiques et lutter contre les résistances bactériennes, la situation apparaît contrastée : la consommation des antibiotiques tend à augmenter, la résistance aux antibiotiques continue de progresser, notamment chez les Entérobactéries, alors que des succès ont été observés sur la réduction des SARM dans certains pays. Notre étude de la mise en œuvre de la recommandation européenne pour un usage prudent des antibiotiques et l'analyse du cadre juridique développé a montré que ce champ de la sécurité des patients faisait bien l'objet d'actions, soutenues par les autorités sanitaires, dans l'ensemble des Etats membres, mais à des degrés et selon des modalités variables. Des pistes de travail peuvent être identifiées sur la base de nos résultats.

Dans une optique de coordination et de coopération internationales, il apparaît nécessaire de renforcer la formalisation et la mise en œuvre de plan d'actions et d'organisations nationales dans tous les Etats membres, selon les modalités les mieux adaptées pour assurer leur efficacité.

Si les stratégies d'encadrement juridique diffèrent selon les caractéristiques socioculturelles et la situation épidémiologique des Etats, l'analyse réalisée conforte l'intérêt de construire un cadre visant notamment à assurer la pérennité de la surveillance épidémiologique, à renforcer la fiabilité et l'utilisation des résultats, ainsi qu'à établir un système d'évaluation des actions conduites en application des politiques nationales. Ces axes contribuent à une appréciation pertinente des situations et à une identification des besoins nouveaux, essentielles pour un pilotage efficace.

La progression des résistances bactériennes aux antibiotiques n'est pas une fatalité : agir sur le bon usage des antibiotiques doit ralentir le rythme de sélection de bactéries résistantes et limiter leur propagation. Bien que nos résultats ne nous permettent pas de conclure quant à la notion de causalité, ils suggèrent le lien, au niveau d'un Etat, entre un cadre juridique plus développé, témoignant d'un engagement institutionnel, et la perception et l'attitude des populations face à l'utilisation des antibiotiques. Une relation semble également exister entre l'encadrement du bon usage et une meilleure maîtrise de la consommation des fluoroquinolones, antibiotiques associés à la sélection de résistances bactériennes, en ville comme à l'hôpital.

Il est d'ailleurs intéressant de constater des associations similaires lorsque l'étude se focalise sur les établissements de santé : là encore, des institutions soumises au même cadre juridique développent des actions selon des modalités variables. Le recueil et la diffusion d'indicateurs de structure et de processus, en permettant de prendre conscience de la situation, favorisent l'application des mesures de bon usage par le plus grand nombre d'établissements. Au niveau d'un établissement de santé, la mise en œuvre de mesures combinées est associée, de façon significative, à une réduction plus importante de la consommation des fluoroquinolones.

Au niveau national et au niveau communautaire, des progrès sont possibles, en particulier pour identifier les mesures de bon usage les plus pertinentes, qui pourraient faire l'objet d'un corpus minimum commun, et favoriser leur application. Il faut pour cela développer l'évaluation des actions, ce qui implique le recours à des indicateurs complémentaires pour dépasser les limites des indicateurs actuellement disponibles.

Pour définir les mesures à mettre en œuvre, il faut bien évidemment intégrer l'évolution des connaissances sur les facteurs déterminant l'utilisation des antibiotiques : amélioration et diffusion des techniques de diagnostic microbiologique et de suivi biologique des patients, évolution des modes d'administration des antibiotiques pour une efficacité renforcée, prévention des infections bactériennes par l'immunisation, émergence de nouvelles résistances. Les facteurs socio-culturels et comportementaux de la population générale et des professionnels de santé sont également à prendre en compte.

Enfin, le renforcement de la pluridisciplinarité et de l'inter-sectorialité doit permettre de considérer l'utilisation des antibiotiques et la prévention des infections dans tous les secteurs de la santé humaine – ville, établissements de santé, maisons de retraite - et de la santé animale, et d'évaluer l'impact de la résistance bactérienne dans l'environnement. L'implication de tous les acteurs concernés permet d'adapter les actions aux publics visés, sur la base des connaissances et de la perception du problème par ces différents publics. La Commission européenne, l'ECDC et les agences sanitaires, ainsi que les sociétés savantes et associations professionnelles, peuvent jouer un rôle déterminant aux côtés des Etats membres pour assurer la coordination et l'adaptation des actions. Au delà des frontières de l'UE, une coordination internationale s'impose, y compris avec les pays en développement pour améliorer la gestion des maladies infectieuses et garantir l'accès aux antibiotiques nécessaires.

En France, des évolutions sont en cours avec la préparation du troisième plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, l'élaboration annoncée d'un nouveau plan d'action, portant sur la lutte contre les bactéries multirésistantes, et la création du réseau national de surveillance de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé, et l'actualisation des missions des observatoires régionaux des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMEDIT).

Du fait du développement des soins à domicile et en institutions médico-sociales, et du manque de ressources dans ces secteurs pour assurer une information actualisée et veiller au bon usage des antibiotiques, les coopérations sont à développer. L'identification de centres de conseil ou de référence, dans le cadre de réseaux régionaux avec le soutien des OMEDIT, semble une piste intéressante, pouvant bénéficier de l'expérience acquise après plusieurs années de fonctionnement de tels centres en Lorraine (Antibiolor) et en Pays de la Loire (Medqual), et pouvant s'articuler sur le modèle des centres de référence de prise en charge des infections ostéo-articulaires. Au sein des établissements de santé, le renforcement des collaborations internes avec l'incitation au développement d'équipes multidisciplinaires « antibiotiques », autour du pharmacien, du microbiologiste, de cliniciens spécialisés, et en lien avec l'équipe d'hygiène, pourrait être une opportunité à saisir avec la mise en place de la nouvelle gouvernance et l'élaboration de la nouvelle génération des indicateurs du tableau de bord des infections nosocomiales.

Si le succès des actions pour un usage plus sûr des antibiotiques repose sur la mobilisation des professionnels et l'adhésion des citoyens, un encadrement juridique adapté permet d'accompagner les actions et de favoriser les évolutions en fonction des résultats et de l'émergence de nouveaux enjeux. En période de fortes contraintes budgétaires, la formalisation d'un cadre juridique, témoignant de l'implication des décideurs politiques, peut, de plus, se révéler un atout pour la pérennité des actions contribuant à l'amélioration de la sécurité des patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

OUVRAGES

- Blumann C, Dubois L. Droit institutionnel de l'Union européenne. Paris : Lexis Nexis SA 2ème éd, 2005.
- Bourdillon F, Brücker G, Tabuteau D. Traité de santé publique. Paris : Flammarion 2ème éd., 2007
- Falissard B. Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie. Paris : Masson 3ème éd. 2005.
- Gould IM, van der Meer JWM. Antibiotic Policies: Theory and Practice. New York : Springer-Verlag, 2004.
- Hofstede G. Cultures and organizations. Intercultural cooperation and its importance for survival. London : Profile books, 2003.
- Laude A, Mathieu B, Tabuteau D. Droit de la santé. Paris : Presses universitaires de France, 2007.
- Laude A, Tabuteau D. Code européen de la santé. Paris : Editions de Santé, 2009.
- Morelle A, Tabuteau D. La santé publique. Paris : Presses Universitaires de France, 2010.

ARTICLES DE PERIODIQUES ET RAPPORTS

A

1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France données 1998-2008, Mai 2010. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/3b13d02741902933e1f930db3d882603.pdf
2. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. Paris : NHA ; 1997.
3. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Funston C, Savage K, Kelly D, Aldiab MA, McElnay JC. Quasiexperimental study of the effects of antibiotic use, gastric acid-suppressive agents, and infection control practices on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2082-8.
4. Alfandari S, Guery B, Senneville E, Georges H, Leroy O, Georges O, et al. Diminution de la consommation des antibiotiques après introduction d'ordonnances nominatives à durée limitée. *Med Mal Infect* 1999 ; 29 :567-72.
5. Allerberger F, Lechner A, Wechsler-Fördös A, Gareis R. Optimization of antibiotic use in hospitals-antimicrobial stewardship and the EU project ABS international. *Chemotherapy* 2008;54:260-7.
6. Amadéo B, Dumartin C, Robinson P, Venier AG, Parneix P, Gachie JP, Fourrier-Réglat A, Rogues AM. Easily available adjustment criteria for the comparison of antibiotic consumption in a hospital setting: experience in France. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:735-41.
7. Ammon A, Makela P. Integrated data collection on zoonoses in the European Union, from animals to humans, and the analyses of the data. *Int J Food Microbiol* 2010;139:S43-7.
8. Angulo FJ, Nargund VN, Chiller TC. Evidence of an association between use of anti-microbial agents in food animals and anti-microbial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2004;51:374-9.
9. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis* 2009;49:1496-504.
10. Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Rosselló J, Arribas JL. Utilización de los antimicrobianos en los hospitales españolas (EPINE, 1990-1999). *Med Clin (Barc)*. 2002 May 25;118(19):731-6.
11. Asseray N, Mallaret MR, Sousbie M, Libelle B, Schaerer L, Borrel E, Rieussec MO, Walter B, Guimier C, Buffet X, Soule H, Croizé J, Stahl JP, le Ripinn. Antibiothérapie à l'hôpital : évaluation des pratiques de prescription dans le cadre d'un réseau interhospitalier. *Med Mal Infect* 2002 ; 32 :468-76.
12. ATB-RAISIN (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales). Surveillance de la consommation des antibiotiques – Résultats 2008, Août 2010. http://www.invs.sante.fr/publications/2010/atb_raisin/rapport_atb_raisin.pdf
13. Aubert G, Carricajo A, Vautrin AC, Guyomarc'h S, Fonsale N, Page D, Brunel P, Rusch P, Zéni F. Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2005; 59: 83-9.
14. Aubry-Damon H, Grenet K, Sall-Ndiaye P, Che D, Cordeiro E, Bougnoux ME, Rigaud E, Le Strat Y, Lemanissier V, Armand-Lefèvre L, Delzescaux D, Desenclos JC, Liénard M, Andremont A. Antimicrobial resistance in commensal flora of pig farmers. *Emerg Infect Dis* 2004;10:873-9.

B

15. Bailly P, Lallemand S, Thouverez M, Talon D. Multicentre study on the appropriateness of surgical antibiotic prophylaxis. *J Hosp Infect* 2001; 49:135-8.
16. Bassett EJ, Keith MS, Armelagos GJ, Martin DL, Villanueva AR. Tetracycline-labeled human bone from ancient Sudanese Nubia (A.D. 350). *Science* 1980; 209: 1532-4.
17. Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Case-control study of antibiotic use and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 44-50.
18. Belliveau PP, Rothman AL, Maday CE. Limiting vancomycin use to combat vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:1570-5.
19. Blanc P, Von Elm BE, Geissler A, Granier I, Boussuges A, Durand Gassel J. Economic impact of a rational use of antibiotics in intensive care. *Intensive Care Med* 1999;25:1407-12.
20. Blondeau JM. What have we learned about antimicrobial use and the risks for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea? *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 238-42.
21. Boccia D, Alegiani SS, Pantosti A, Moro ML, Traversa G. The geographic relationship between the use of antimicrobial drugs and the pattern of resistance for *Streptococcus pneumoniae* in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:115-9.
22. Bonten MJ, Austin DJ, Lipsitch M. Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control. *Clin Infect Dis* 2001 15;33:1739-46.
23. Bronzwaer S, Lönnroth A, Haigh R. The European Community Strategy Against Antimicrobial Resistance. *Euro Surveill.* 2004;9(1):pii=441. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=441>
24. Bruce J, MacKenzie FM, Cookson B, Mollison J, van der Meer JW, Krcmery V, Gould IM; ARPAC Steering Group. Antibiotic stewardship and consumption: findings from a pan-European hospital study. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:853-60.
25. Budwall B. The role of pharmacists in training doctors about infections and antimicrobial prescribing. *Journal of Infection Prevention* 2010; 11: 114-118.
26. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, Brown GV. Electronic antibiotic stewardship – reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:608-16.
27. Burgmann H, Janata O, Allerberger F, Frank A; ABS Group. Hospital antibiotic management in Austria--results of the ABS maturity survey of the ABS International group. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:280-3.

C

28. Caminal J, Rovira J. Antibiotic prescription in primary health care: clinical and economic perspectives (Catalonia, Spain). *Eur J Public Health* 2005;15:276-81.
29. Camins BC, King MD, Wells JB, Googe HL, Patel M, Kourbatova EV, Blumberg HM. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:931-8.
30. Campos J, Ferech M, Lázaro E, de Abajo F, Oteo J, Stephens P, Goossens H. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:698-701
31. Caniard E. Les recommandations de bonnes pratiques : un outil de dialogue, de responsabilité et de diffusion de l'innovation. Paris : Ministère de la Santé, Avril 2002.
32. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 699-706.
33. Cars O, Mölstad S, Melander A. Variation in antibiotics use in the European Union. *Lancet* 2001; 357: 1851-3.
34. Cars O, Olsson-Liljequist B, Lundh K. Short summary of Swedres 2005, a report on Swedish antibiotic utilisation and resistance. *Euro Surveill* 2007;12:225.
35. Cars O, Högberg LD, Murray M, Nordberg O, Sivaraman S, Lundborg CS, So AD, Tomson G. Meeting the challenge of antibiotic resistance. *BMJ* 2008;337:a1438. doi: 10.1136/bmj.a1438.
36. Chidiac C, Maulin L. Utilisation des antibiotiques au cours de la grippe. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2006;36 :181-189.
37. Clerc ME, Haury B, Stamenkovic S. Les consommations d'antibiotiques dans les centres hospitaliers universitaires en 2005. Dossiers solidarité et santé de la DREES, n°7, 2008. (<http://www.sante.gouv.fr/drees/dossier-solsa/pdf/article200807.pdf>)
38. Coenen S, Costers M, Goossens H. Comment on: Can mass media campaigns change antimicrobial prescribing? A regional evaluation study. *J Antimicrob Chemother* 2007a;60:179-80.
39. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, Monnet DL, Little P, Goossens H; ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care* 2007b;16:440-5.

40. Coenen S, Costers M, De Corte S, De Sutters A, Goossens H. The first European Antibiotic Awareness Day after a decade of improving outpatient antibiotic use in Belgium. *Acta Clin Belg* 2008;63:296-300.
41. Cohen R. The need for prudent use of antibiotics and routine use of vaccines. *Clin Microbiol Infect* 2009;15 Suppl 3:21-3.
42. Comité Technique des Infections Nosocomiales (CTIN). 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales, 2^e Ed. Paris : Ministère de l'emploi et de la solidarité ; 1999a.
43. Comité Technique national des Infections Nosocomiales (CTIN). Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Paris : Ministère de l'Emploi et de la Solidarité ; 1999b.
44. Cooke FJ, Holmes AH. The missing care bundle: antibiotic prescribing in hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:25-9.
45. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006 15;42:S82-9.
46. Curtis C, Marriott J, Langley C. Development of a prescribing indicator for objective quantification of antibiotic usage in secondary care. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:529-33.
47. Cuzon G, Naas T, Guibert M, Nordmann P. In vivo selection of imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15 and plasmid-encoded DHA-1 cephalosporinase. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:265-8.

D

48. Dancer SJ. How antibiotics can make us sick: the less obvious adverse effects of antimicrobial chemotherapy. *Lancet Infect Dis* 2004;4:611-9.
49. Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program (DANMAP). Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. 2008. <http://www.danmap.org/>
50. David-Ouaknine F, Kinoo J, Echard Y, Hacquard B, Decazes JM. Evaluation sur trois mois des prescriptions d'antibiothérapies systémiques à visée curative dans un centre hospitalier général de 759 lits. *Med Mal Infect* 1999 ; 29 :499-507.
51. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wilcox M, Wiffen P. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub2
52. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wiffen P, Wilcox M. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis* 2006;12:211-6.
53. Deschepper R, Grigoryan L, Lundborg CS, Hofstede G, Cohen J, Kelen GV, Deliëns L, Haaijer-Ruskamp FM. Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe? *BMC Health Serv Res* 2008;8:123.
54. de With K, Maier L, Steib-Bauert M, Kern P, Kern WV. Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection* 2006a;34:91-4.
55. de With K, Steib-Bauert M, Straach P, Kern WV. Is there significant regional variation in hospital antibiotic consumption in Germany? *Infection* 2006b;34:274-7.
56. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* 2009; 37: 349-52.
57. Diamantis S, Rioux C, Bonnal C, Papy E, Farfour E, Andremont A, Yeni P, Bouvet E, Lucet JC. Évaluation de l'antibiothérapie des bactériémies et place d'une équipe mobile pour l'amélioration de la prescription antibiotique. *Med Mal Infect* 2010. [en ligne]
58. Doco-Lecompte T, Demoré B, Burty C, Rondelot G, Scheid P, Zuck P, Simon L, Letranchant L, Robert C, Frentiu E, Petitfrère M, Simplot B, Bevilacqua S, Voltz C, Rabaud C, May T; le réseau Antibiolor. Revue de pertinence des fluoroquinolones en Lorraine : résultats de la première évaluation. *Med Mal Infect* 2010;40:106-11.
59. Drew RH, White R, MacDougall C, Hermsen ED, Owens RC Jr; Society of Infectious Diseases Pharmacists. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists on antimicrobial stewardship guidelines from the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Pharmacotherapy* 2009;29:593-607.

E

60. Ernst EJ, Klepser ME, Bosso JA, Rybak MJ, Hermsen ED, Segarra-Newnham M, Drew RH. Recommendations for training and certification for pharmacists practicing, mentoring, and educating in infectious diseases pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2009;29:482-8.

61. Eurobaromètre spécial 183.3. Eurobaromètre 58.2 Les antibiotiques. Novembre 2003. http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_183.3_fr.pdf
62. Eurobaromètre spécial 338. Eurobaromètre 72.5. La résistance antimicrobienne. Avril 2010. http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/ebs_338_sum_fr.pdf
63. European Academies Science Advisory Council (EASAC). Tackling antibacterial resistance in Europe, 2007. <http://www.easac.eu/displaypagedoc.asp?id=68>
64. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report, 2008. http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf
65. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Strategic multi-annual programme 2007–2013. 2007, http://www.ecdc.europa.eu/en/aboutus/Key%20Documents/07-13_KD_Strategic_multiannual_programme.pdf
66. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe. 2008. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0812_SUR_Annual_Epidemiological_Report_2008.pdf
67. European Centre for Disease prevention and Control. Annual Epidemiological report on communicable diseases in Europe, 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0910_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf
68. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert consultation on healthcare-associated infection prevention and control. Meeting report, June 2010a. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1006_MER_HAI_final_meeting.pdf
69. European Centre for Disease prevention and Control. Annual Epidemiological report on communicable diseases in Europe, 2010b. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf
70. European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency (ECDC/EMA) Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react, 17 September 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
71. European Commission. Staff working paper of the services of the Commission on antimicrobial resistance, November 2009. http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/salmonella/antimicrobial_resistance.pdf
72. European Food Safety Authority--Working Group on Developing Harmonised Schemes for Monitoring Antimicrobial Resistance in Zoonotic Agents. Harmonised monitoring of antimicrobial resistance in Salmonella and Campylobacter isolates from food animals in the European Union. Clin Microbiol Infect 2008;14:522-33.
73. European Surveillance of Antimicrobial Consumption. ESAC yearbook 2008. http://www.esac.ua.ac.be/download.aspx?c=*ESAC2&n=50036&ct=50033&e=50420
74. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF Jr, Lloyd JF, Burke JP. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. N Engl J Med 1998;338:232-8.

F

75. Feron JM, Legrand D, Pestiaux D, Tulkens P. Prescription d'antibiotiques en médecine générale en Belgique et en France : entre déterminants collectifs et responsabilité individuelle. Pathol Biol 2009; 57:61-4.
76. Filius PM, Liem TB, van der Linden PD, Janknegt R, Natsch S, Vulto AG, Verbrugh HA. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. J Antimicrob Chemother 2005;55:805-8.
77. Finch R, Hunter PA. Antibiotic resistance--action to promote new technologies: report of an EU Intergovernmental Conference held in Birmingham, UK, 12-13 December 2005. J Antimicrob Chemother 2006;58:i3-i22.
78. Fitzpatrick RW, Edwards CM. Evaluation of a tool to benchmark hospital antibiotic prescribing in the United Kingdom. Pharm World Sci 2008;30:73-8.

G

79. Gagliotti C, Mazzetti I, Moro ML. Comparison of sales and reimbursement data regarding outpatient antibiotic use in a northern Italian Region. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009; 18: 1115-8.
80. Gagliotti C, Buttazzi R, Capatti C, Marchi M, Pedna F, Sarti M, Venturelli C, Moro M.L. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. 2009. <http://asr.regione.emilia->

- romagna.it/wcm/asr/aree_di_programma/rischioinfettivo/gr_ric/pr_antibres/stpr_sorve_usoantib/pubbl
cazioni/doss173.htm
81. García-Cobos S, Campos J, Cercenado E, Román F, Lázaro E, Pérez-Vázquez M, de Abajo F, Oteo J. Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae* decreased, except for beta-lactamase-negative amoxicillin-resistant isolates, in parallel with community antibiotic consumption in Spain from 1997 to 2007. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(8):2760-6.
 82. Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, Durand-Gasselien J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med* 2003;29:49-54.
 83. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y; ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52:813-21.
 84. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
 85. Goossens H, Guillemot D, Ferech M, Schlemmer B, Costers M, van Breda M, Baker LJ, Cars O, Davey PG. National campaigns to improve antibiotic use. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:373-9.
 86. Goossens H, Coenen S, Costers M, De Corte S, De Sutter A, Gordts B, Laurier L, Struelens M. Achievements of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). *Euro Surveill* 2008;13(46). pii: 19036.
 87. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009;15 Suppl 3:12-5.
 88. Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp FM, Burgerhof JG, Mechtler R, Deschepper R, Tambic-Andrasevic A, Andrajati R, Monnet DL, Cunney R, Di Matteo A, Edelsein H, Valinteliene R, Alkerwi A, Scicluna E, Grzesiowski P, Bara AC, Tesar T, Cizman M, Campos J, Lundborg CS, Birkin J. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis* 2006;12:452-9.
 89. Grigoryan L, Burgerhof JG, Degener JE, Deschepper R, Lundborg CS, Monnet DL, Scicluna EA, Birkin J, Haaijer-Ruskamp FM, Self-Medication with Antibiotics and Resistance (SAR) Consortium. Determinants of self-medication with antibiotics in Europe: the impact of beliefs, country wealth and the healthcare system. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:1172-9.
 90. Grivea IN, Tsantouli AG, Chryssanthopoulou DC, Syrogiannopoulos GA. Interaction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine and the use of individual antibiotics among children on nasopharyngeal colonization with erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:97-105.
 91. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003;362:1225-30.
 92. Guillemot D, Maugendre P, Chauvin C, Sermet C. Consommation des antibiotiques en France. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2004 ; 32-33 ; 144-7.
 93. Guillemot D, Varon E, Bernède C, Weber P, Henriët L, Simon S, Laurent C, Lecoœur H, Carbon C. Reduction of antibiotic use in the community reduces the rate of colonization with penicillin G-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2005;41:930-8.
 94. Gyssens IC. Quality measures of antimicrobial drug use. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17: 9-19.

H

95. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, Hooton TM. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121:182-205.
96. Hammerum AM, Heuer OE, Emborg HD, Bagger-Skjøt L, Jensen VF, Rogues AM, Skov RL, Agersø Y, Brandt CT, Seyfarth AM, Müller A, Hovgaard K, Ajufo J, Bager F, Aarestrup FM, Frimodt-Møller N, Wegener HC, Monnet DL. Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research program. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1632-9.
97. Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in Gram negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1462-8.
98. Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial resistance determinants and future control. *Emerg Infect Dis.* 2005;11: 794-801.
99. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis du relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé. Juin 2008. http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcspa20080620_Cdifficile.pdf
100. Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Rapport de la Commission spécialisée « sécurité des patients : infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques. Février 2010a. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcsp20100202_enterobactBLSE.pdf
101. Haut Conseil de la Santé Publique. 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. Rapport de la Commission spécialisée « sécurité des patients : infections nosocomiales et autres événements

- indésirables liées aux soins et aux pratiques. Mai 2010b. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20100518_bmrimportees.pdf
102. Haut Conseil de la Santé Publique. Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. Septembre 2010c. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20100518_survprevinfections.pdf
103. Haute Autorité de Santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé, Paris : HAS 2008 (actualisation du document de l'ANDEM de 1996). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_665169/strategie-d-antibiotherapie-et-prevention-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante
104. Helms M, Vastrup P, Gerner-Smidt P, Molbak K. Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant *Salmonella typhimurium*. *Emerg Infect Dis* 2002;8:490-5.
105. Hersh AL, Beekmann SE, Polgreen PM, Zaoutis TE, Newland JG. Antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:1211-7.
106. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis* 2010;10:167-75.
107. Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S; CHAMP consortium. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis* 2010;10:17-31.

I

108. Infectious diseases society of America (IDSA). Bad bugs, no drugs: as antibiotic discovery stagnates, a public health crisis brews. Report July 2004. <http://www.idsociety.org/WorkArea/linkit.aspx?LinkIdentifier=id&ItemID=5554>
109. Institut de Veille Sanitaire. Propositions d'un plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques. Institut de veille sanitaire 1999.

J

110. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One* 2010;5(3):e9836.
111. Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, Fournier S, Carbonne A, Marty L, Andremont A, Arlet G, Buu-Hoi A, Carlet J, Decré D, Gottot S, Gutmann L, Joly-Guillou ML, Legrand P, Nicolas-Chanoine MH, Soussy CJ, Wolf M, Lucet JC, Aggoune M, Brücker G, Régnier B; Collégiale de Bactériologie-Virologie-Hygiène des Hôpitaux Universitaires de l'Île de France. Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med* 2010;170:552-9.
112. Jensen US, Skjöt-Rasmussen L, Olsen SS, Frimodt-Møller N, Hammerum AM; DANRES Study Group. Consequences of increased antibacterial consumption and change in pattern of antibacterial use in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:812-5.
113. Jensen US, Muller A, Brandt CT, Frimodt-Møller N, Hammerum AM, Monnet DL; DANRES study group. Effect of generics on price and consumption of ciprofloxacin in primary healthcare: the relationship to increasing resistance. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1286-91

K

114. Kalenic S, Cookson B, Gallagher R, Popp W, Asensio-Vegas A, Assadian O, Block A, Brusaferrero S, Eastaway A, Elstrom P, Girod-Schreinerova M, Hartemann P, Iversen B, Jans B, Jul-Jorgensen A, Koller W, Kramer A, Laugesen D, Licker M, Mannerquist K, Nussbaum B, Parneix P, De Ruyter T, Tvenstrup Jensen E, Ummels L, Zastrow K. Comparison of recommendations in national/regional Guidelines for prevention and control of MRSA in thirteen European countries. *International Journal of Infection Control* 2010. Available at: <http://www.ijic.info/article/view/5138>.
115. Kern WV, Steib-Bauert M, Amann S, Fellhauer M, de With K. Hospital antibiotic management in Germany--results of the ABS maturity survey of the ABS International group. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(9-10):294-8
116. Knox K, Lawson W, Dean B, Holmes A. Multidisciplinary antimicrobial management and the role of the infectious diseases pharmacist--a UK perspective. *J Hosp Infect* 2003; 53: 85-90.
117. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
118. Koncan R, Lo Cascio G, Cornaglia G. Hospital antibiotic management in north-eastern Italy--results of the ABS maturity survey of the ABS International group. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120:303-6.
119. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML, Drudy D, Fitzpatrick F, Wiuff C, Brown DJ, Coia JE, Pituch H, Reichert P, Even J, Mossong J, Widmer AF, Olsen KE, Allerberger F, Notermans DW, Delmée M, Coignard B, Wilcox M, Patel B, Frei R, Nagy E, Bouza E, Marin M,

- Akerlund T, Virolainen-Julkunen A, Lyytikäinen O, Kotila S, Ingebretsen A, Smyth B, Rooney P, Poxton IR, Monnet DL. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill* 2008;13(31). pii: 18942
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18942>
120. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, Chaudhary U, Doumith M, Giske CG, Irfan S, Krishnan P, Kumar AV, Maharjan S, Mushtaq S, Noorie T, Paterson DL, Pearson A, Perry C, Pike R, Rao B, Ray U, Sarma JB, Sharma M, Sheridan E, Thirunaryan MA, Turton J, Upadhyay S, Warner M, Welfare W, Livermore DM, Woodford N. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:597-602.
121. Kuster SP, Ruef C, Bollinger AK, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, Weber R. Correlation between case mix index and antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008a; 62: 837-42.
122. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, Weber R. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection* 2008b; 36: 549-59.

L

123. Laude A. Dix ans de droit de la santé. *Les tribunes de la Santé* 2009 ; 25 : 51-62.
124. Lautenbach E, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB, Fishman NO. Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. *Clin Infect Dis* 2003 ;36:440-6.
125. Lawrence KL, Kollef MH. Antimicrobial stewardship in the intensive care unit: advances and obstacles. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:434-8.
126. Lesprit P, Brun-Buisson C. Hospital antibiotic stewardship. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:344-9.
127. Lesprit P, Duong T, Girou E, Hemery F, Brun-Buisson C. Impact of a computer-generated alert system prompting review of antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1058-63.
128. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:402-10.
129. Llor C, Cots JM. The sale of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia, Spain. *Clin Infect Dis* 2009a;48:1345-9.
130. Llor C, Cots JM, Gaspar MJ, Alay M, Rams N. Antibiotic prescribing over the last 16 years: fewer antibiotics but the spectrum is broadening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009b;28:893-7.
131. Lode H. Safety and tolerability of commonly prescribed oral antibiotics for the treatment of respiratory tract infections. *Am J Med* 2010;123:S26-38.
132. Lucet JC, Nicolas-Chanoine MH, Roy C, Riveros O, Diamantis S, Le Grand J, Papy E, Lefort A, Fantin B, Rioux C, Ravaud P. [Poster]. RICAI, Paris 2009.

M

133. McNulty CA, Boyle P, Nichols T, Clappison P, Davey P. Don't wear me out-the public's knowledge of and attitudes to antibiotic use. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:727-38.
134. McNulty CA, Nichols T, Boyle PJ, Woodhead M, Davey P. The English antibiotic awareness campaigns: did they change the public's knowledge of and attitudes to antibiotic use? *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1526-33.
135. MacPherson DW, Gushulak BD, Baine WB, Bala S, Gubbins PO, Holtom P, Segarra-Newnham M. Population mobility, globalization, and antimicrobial drug resistance. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1727-32.
136. Madaras-Kelly K. Optimizing antibiotic use in hospitals: the role of population-based antibiotic surveillance in limiting antibiotic resistance. Insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy* 2003;23:1627-33.
137. Meeuwesen L, van den Brink-Muinen A, Hofstede G. Can dimensions of national culture predict cross-national differences in medical communication? *Patient Educ Couns* 2009;75:58-66.
138. Metz-Gercek S, Maieron A, Strauss R, Wieninger P, Apfalter P, Mittermayer H. Ten years of antibiotic consumption in ambulatory care: trends in prescribing practice and antibiotic resistance in Austria. *BMC Infect Dis* 2009;9:61.
139. Metlay JP, Powers JH, Dudley MN, Christiansen K, Finch RG. Antimicrobial drug resistance, regulation, and research. *Emerg Infect Dis* 2006;12:183-90.
140. Meyer E, Jonas D, Schwab F, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD. Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units (SARI). *Infection* 2003;31:208-15.
141. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Jonas D, Rueden H, Daschner FD. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in German intensive care units during 2000-2003: data from Project SARI

- (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006a;27:146-54.
142. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in German intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004. *Infection* 2006b;34:303-9.
143. Miliani K, L'Hériteau F, Alfandari S, Arnaud I, Costa Y, Delière E, Carbonne A, Astagneau P; Antimicrobial Surveillance Network. Antimicrobial Surveillance Network. Specific control measures for antibiotic prescription are related to lower consumption in hospitals: results from a French multicentre pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 823-9.
144. Miliani K, L'Hériteau F, Astagneau P; INCISO Network Study Group. Non-compliance with recommendations for the practice of antibiotic prophylaxis and risk of surgical site infection: results of a multilevel analysis from the INCISO Surveillance Network. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:1307-15.
145. Ministère délégué à la Santé. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, novembre 2001. <http://www.sante-sports.gouv.fr/le-plan-du-20-novembre-2001.html>
146. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Circulaire DHOS/E2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux
147. Ministère chargé de la Santé. Bilan du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. 2006. http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_plan.pdf
148. Ministère chargé de la Santé. Plan antibiotiques 2007 – 2010 : propositions du Comité de suivi pour la deuxième phase du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. 2007. http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_plan_2007.pdf
149. Minooee A, Rickman LS. Expanding the role of the infection control professional in the cost-effective use of antibiotics. *Am J Infect Control* 2000; 28: 57-65.
150. Mol PG, Rutten WJ, Gans RO, Degener JE, Haaijer-Ruskamp FM. Adherence barriers to antimicrobial treatment guidelines in teaching hospital, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2004;10:522-5.
151. Mölstad S, Cars O. Major change in the use of antibiotics following a national programme: Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance (STRAMA). *Scand J Infect Dis* 1999;31:191-5.
152. Mölstad S, Erntell M, Hanberger H, Melander E, Norman C, Skoog G, Lundborg CS, Söderström A, Torell E, Cars O. Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme. *Lancet Infect Dis* 2008a; 8: 125-32.
153. Mölstad S, Cars O, Struwe J. Strama - a Swedish working model for containment of antibiotic resistance. *Euro Surveill* 2008b;13(46). pii: 19041.
154. Monnet DL. Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. *Ann Fr Anest Reanim* 2000; 19: 409-17.
155. Monnet DL, MacKenzie FM, Lopez-Lozano JM, Beyaert A, Camacho M, Wilson R, Stuart D, Gould IM. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996-2000. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1432-41.
156. Monnet DL. Measuring antimicrobial use: the way forward. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 671-3.
157. Monnet DL. How do people obtain antibiotics in European countries: an overview. Campagnes de sensibilisation du grand public sur l'utilisation prudente des antibiotiques. Atelier européen 6-7 novembre 2008a, Paris. http://www.sante-sports.gouv.fr/dossiers/antibiotiques/Pres_Monnet.pdf
158. Monnet DL, Kristinsson KG. Turning the tide of antimicrobial resistance: Europe shows the way. *Euro Surveill* 2008b;13(46):pii=19039. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19039>
159. Montravers P. Impact économique des « mauvaises prescriptions ». *Ann Fr Anesth Reanim* 2000 ; 19 : 388-94.
160. Moro ML, Petrosillo N, Gandin C, Bella A. Infection control programs in Italian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:36-40.
161. Moro ML. Il progetto INF-OSS. Convegno "Infezioni correlate all'assistenza: la programmazione delle attività di prevenzione e controllo a livello nazionale e interregionale". Napoli, 2007. http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/aree_di_programma/fit/fit_rishioinfeztivo/conv_infezioni/relazioni/moro/moro.pdf
162. Moulin G, Cavalié P, Pellanne I, Chevance A, Laval A, Millemann Y, Colin P, Chauvin C; Antimicrobial Resistance ad hoc Group of the French Food Safety Agency. A comparison of antimicrobial usage in human and veterinary medicine in France from 1999 to 2005. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:617-25.
163. Mugnier PD, Poirel L, Naas T, Nordmann P. Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2010;16:35-40.
164. Muller A, Thouverez M, Talon D, Bertrand X. Contribution de la pression de sélection antibiotique dans l'acquisition de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) dans un centre hospitalier universitaire. *Pathol Biol* 2003;51:454-9.
165. Muller A, Lopez-Lozano JM, Bertrand X, Talon D. Relationship between ceftriaxone use and resistance to third generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 173-7.

166. Muller A, Monnet DL, Talon D, Hénon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 585-91.
167. Murray RJ, Robinson JO, White JN, Hughes F, Coombs GW, Pearson JC, Tan HL, Chidlow G, Williams S, Christiansen KJ, Smith DW. Community-acquired pneumonia due to pandemic A(H1N1)2009 influenza virus and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* co-infection. *PLoS One* 2010;5:e8705.

N

168. Nathwani D. How do you measure the impact of an antibiotic policy? *J Hosp Infect* 1999;43:S265-8.
169. Nathwani D; Scottish Medicines Consortium (SMC) Short Life Working Group; Scottish Executive Health Department Healthcare Associated Infection Task Force. Antimicrobial prescribing policy and practice in Scotland: recommendations for good antimicrobial practice in acute hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1189-96.
170. Nault V, Beaudoin M, Thirion DJ, Gosselin M, Cossette B, Valiquette L. Antimicrobial stewardship in acute care centres: A survey of 68 hospitals in Quebec. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19:237-42
171. Nordmann P, Naas T, Fortineau N, Poirel L. Superbugs in the coming new decade; multidrug resistance and prospects for treatment of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* and *Pseudomonas aeruginosa* in 2010. *Curr Opin Microbiol* 2007;10:436-40.
172. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-36.
173. Norrby SR, Nord CE, Finch R; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. *Lancet Infect Dis* 2005;5:115-9.

O

174. Oteo J, Campos J, Lázaro E, Cuevas O, García-Cobos S, Pérez-Vázquez M, de Abajo FJ; Spanish Members of EARSS. Increased amoxicillin-clavulanic acid resistance in *Escherichia coli* blood isolates, Spain. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1259-62.
175. Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:S19-31.
176. Oza A, Cunney R. Outpatient Antibiotic Use in Ireland, 2009. *Epi-Insight* 2010; 11(7). <http://ndsc.newsweaver.ie/epiinsight/c3c82ui3ftu11vb9bus4ta>

P

177. Palomar M, Vaque J, Alvarez Lerma F, Pastor V, Olaechea P, Fernández-Crehuet J. Indicadores de infección nosocomial [indicators]. *Med Clin* 2008;131 Suppl 3:48-55.
178. Paño-Pardo JR, Romero-Gomez MP, Ortega-Gomez JM, Martín Quiros A, Mora M, Rico A, Horcajada JP, Padilla B, Rodríguez-Baño J on behalf of GEIH (Spanish Study Group on Hospital Acquired Infections), GEMARA, and GEIPC from SEIMC (Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology). Antimicrobial stewardship programs in Spanish hospitals: a nationwide survey. [Oral presentation]. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Vienna, Austria, 10-13 April 2010.
179. Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, Belloc S, Kassis N, Karabinis A, Andremont A. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 670-7.
180. Parrino TA. Controlled trials to improve antibiotic utilization: a systematic review of experience, 1984-2004. *Pharmacotherapy* 2005;25:289-98.
181. Pépin S, Ricordeau P. La consommation d'antibiotiques : situation en France au regard des autres pays européens. CNAMTS Point repère n°6, 2006 : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_6.pdf
182. Plachouras D, Kavatha D, Antoniadou A, Giannitsioti E, Poulakou G, Kanellakopoulou K, Giamarellou H. Dispensing of antibiotics without prescription in Greece, 2008: another link in the antibiotic resistance chain. *Euro Surveill* 2010;15:pii=19488. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19488>
183. Politis B, Pagnon V, Lescot C, Faure P, Touratier S, Lafaurie M. Prescription des fluoroquinolones à l'hôpital Saint-Louis : enquête avant et après diffusion de recommandations et interventions du référent anti-infectieux. *Pathol Biol* 2009. (disponible en ligne)

184. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 664-70.
185. Pope SD, Dellit TH, Owens RC, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Results of survey on implementation of Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 97-8.
186. Prins JM, Degener JE, de Neeling AJ, Gyssens IC, the SWAB board. Experiences with the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB). *Euro Surveill* 2008;13(46):pii=19037. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19037>

Q

187. Quenon JL, Eveillard M, Vivien A, Bourderont D, Lepape A, Lathelize M, Jestin C. Evaluation of current practices in surgical antimicrobial prophylaxis in primary total hip prosthesis-a multicentre survey in private and public French hospitals. *J Hosp Infect* 2004 ;56 :202-7.

R

188. Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:764-71.
189. Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant Enterococci. *Emerg Infect Dis* 2001; 2: 183-7.
190. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD 2nd, Foster SD, Abbasi F, Schabowski S, Kampe LM, Ciavarella GG, Supino M, Naples J, Cordell R, Levy SB, Weinstein RA. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009 15;49:1175-84
191. Rogues AM, Placet-Thomazeau B, Parneix P, Vincent I, Ploy MC, Marty N, Merillou B, Labadie JC, Gachie JP. Use of antibiotics in hospitals in south-western France. *J Hosp Infect* 2004;58:187-92.
192. Rogues AM, Dumartin C, Parneix P, Prudhon H, Placet-Thomazeau B, Beneteau C, Dosque JP, Marty N, Labadie JC, Gachie JP. Politique d'utilisation des antibiotiques : état des lieux dans 99 établissements de santé de l'interrégion Sud-Ouest. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2005;35: 536-542.
193. Rogues AM, Dumartin C, Parneix P, Venier AG, Prudhon H, Lashéras A, Fourrier A, Gachie JP. Relation entre politique de bon usage et consommation des antibiotiques dans les établissements de santé. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2007a;37:599-604.
194. Rogues AM, Dumartin C, Lashéras A, Venier AG, Fourrier A, Parneix P, Gachie JP. Determinants of glycopeptides consumption in hospitals. *Microb Drug Resist* 2007b;13:199-203.
195. Rogues AM, Dumartin C, Amadéo B, Venier AG, Marty N, Parneix P, Gachie JP. Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 French hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007c;28:1389-95.
196. Royal Society. Innovative mechanisms for tackling antibacterial resistance. Report of a symposium, July 2008. <http://royalsociety.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=5488>
197. Rüttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher HC. Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. *Clin Infect Dis* 2004;38:348-56.

S

198. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle PY, Watier L, Guillemot D. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med*. 2009;6(6):e1000084. doi:10.1371/journal.pmed.1000084.
199. Saizy-Callaert S, Causse R, Furhman C, Le Paih MF, Thébaud A, Chouaïd C. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *J Hosp Infect*. 2003;53:177-82.
200. Sánchez-Payá J, Bischofberger C, Lizan M, Lozano J, Muñoz Platón E, Navarro J, Paz J, Vicente JA. Nosocomial infection surveillance and control: current situation in Spanish hospitals. *J Hosp Infect* 2009;72:50-6.
201. Schouten JA, Hulscher ME, Natsch S, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic control measures in Dutch secondary care hospitals. *Neth J Med* 2005;63:24-30.

202. Segura PA, François M, Gagnon C, Sauvé S. Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters and natural and drinking waters. *Environ Health Perspect* 2009; 117:675-84.
203. Shalit I, Low M, Levy E, Chowers M, Zimhony O, Riesenber K, Bishara J, Raz R. Antibiotic use in 26 departments of internal medicine in 6 general hospitals in Israel: variability and contributing factors. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:196-204.
204. Sintchenko V, Coiera E, Gilbert GL. Decision support systems for antibiotic prescribing. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:573-9.
205. Simões RR, Poirel L, Da Costa PM, Nordmann P. Seagulls and beaches as reservoirs for multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 2010;16:110-2.
206. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).. Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins. Qualité = préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient. Conférence de consensus, mars 2002. *Med Mal Inf* 2002 ; 32 :320-8.
207. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie. Conférence de consensus 2005 Médecine et maladies infectieuses 2005 ; 35 :S237-S244.
208. Solomon DH, Van Houten L, Glynn RJ, Baden L, Curtis K, Schrag H, Avorn J. Academic detailing to improve use of broad-spectrum antibiotics at an academic medical center. *Arch Intern Med* 2001;161:1897-902.
209. Sommet A, Sermet C, Boelle PY, Tafflet M, Bernede C, Guillemot D. No significant decrease in antibiotic use from 1992 to 2000, in the French community. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:524-8.
210. Sørensen TL, Monnet D. Control of antibiotic use in the community: the Danish experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(6):387-9.
211. Sourdeau L, Struelens MJ, Peetermans WE, Costers M, Suetens C; Hospital Care Working Group of Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). Implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals. *Acta Clin Belg*. 2006 Mar-Apr;61(2):58-63.
212. Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance (SACAR). Antimicrobial Framework. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 60, Suppl. 1, i87-i90.
213. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, Bartlett JG, Edwards J Jr; Infectious Diseases Society of America. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:155-64.
214. Steffensen FH, Schønheyder HC, Tølbøll Mortensen J, Nielsen K, Toft Sørensen H. Changes in reimbursement policy for antibiotics and prescribing patterns in general practice. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:653-657.
215. Strauss R, Muchl R, Metz-Gercek S, Sagl M, Allerberger F, Hrabcik H, Mittermayer H. AURES - the first Austrian report on antimicrobial resistance - perspective of the human sector. *Euro Surveill* 2007;12(12):E071213.2.
216. Struelens MJ, Costers M; Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC)-Hospital Care Working Group. Hospital antibiotic management in Belgium--results of the ABS maturity survey of the ABS International group. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120(9-10):284-8.
217. Struwe J. Fighting antibiotic resistance in Sweden--past, present and future. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120(9-10):268-79.
218. Ståhl TP. Is health recognized in the EU's policy process? An analysis of the European Commission's impact assessments. *Eur J Public Health* 2010;20:176-81.
219. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1:101-14
220. Swartz MN. Bacterial meningitis--a view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004;351:1826-8.

T

221. Taubes G. The bacteria fight back. *Science* 2008;321:356-61.
222. Terol E, Agra Y, Fernández-Maíllo MM, Casal J, Sierra E, Bandrés B, García MJ, del Peso P. Resultados de la estrategia en seguridad del paciente del Sistema Nacional de Salud español, período 2005-2007. *Med Clin* 2008; 131 :4-11.
223. Tonna AP, Stewart D, West B, Gould I, McCaig D. Antimicrobial optimisation in secondary care: the pharmacist as part of a multidisciplinary antimicrobial programme-a literature review. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:511-7.
224. Toth NR, Chambers RM, Davis SL. Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:746-9.
225. Trémolières F, Cohen R, Gauzit R, Vittecoq D, Stahl JP. Sauver les antibiotiques ! Que faire pour prévenir un désastre annoncé : propositions pour favoriser le développement de nouveaux antibiotiques. *Med Mal Infect* 2010; 40: 129-34.
226. Trystram D, Varon E, Péan Y, Grundmann H, Gutmann L, Jarlier V, Aubry-Damon H. Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS) : résultats 2002, place de la France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2004 ; 32-33 ; 142-4.

227. Turnidge J, Christiansen K. Antibiotic use and resistance--proving the obvious. *Lancet* 2005; 365:548-9.

V

228. Vaccheri A, Silvani MC, Bersaglia L, Motola D, Strahinja P, Vargiu A, Poluzzi E, Montanaro N. A 3 year survey on the use of antibacterial agents in five Italian hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:953-8.
229. van den Broek PJ, Kluytmans JA, Ummels LC, Voss A, Vandenbroucke-Grauls CM. How many infection control staff do we need in hospitals? *J Hosp Infect*. 2007;65:108-11.
230. Van der Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. European surveillance of antibiotic consumption (ESAC) Project Group. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother* 2006;58:159-67.
231. Van Gastel E, Costers M, Peetermans WE, Struelens MJ; Hospital Medicine Working Group of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee. Nationwide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: a self-reporting survey. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:576-80.
232. van Gils EJ, Veenhoven RH, Hak E, Rodenburg GD, Keijzers WC, Bogaert D, Trzcinski K, Bruin JP, van Alphen L, van der Ende A, Sanders EA. Pneumococcal conjugate vaccination and nasopharyngeal acquisition of pneumococcal serotype 19A strains. *JAMA* 2010;304:1099-106.
233. van Kasteren ME, Kullberg BJ, de Boer AS, Mintjes-de Groot J, Gyssens IC. Adherence to local hospital guidelines for surgical antimicrobial prophylaxis: a multicentre audit in Dutch hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1389-96.
234. Vaqué J, Rosselló J, Arribas JL. Prevalence of nosocomial infections in Spain: EPINE study 1990-1997. EPINE Working Group. *J Hosp Infect* 1999;43:S105-11.
235. Varma JK, Molbak K, Barrett TJ, Beebe JL, Jones TF, Rabatsky-Ehr T, Smith KE, Vugia DJ, Chang HG, Angulo FJ. Antimicrobial-resistant nontyphoidal salmonella is associated with excess bloodstream infections and hospitalizations. *J Infect Dis* 2005;191:554-61.

W

236. Weinberger M, Sweet S, Leibovici L, Pitlik SD, Samra Z. Correlation between candiduria and departmental antibiotic use. *J Hosp Infect* 2003;53:183-6.
237. Werner G, Bronzwaer S. Ensuring prudent use of antimicrobials in human medicine in the European Union, 2005. *Euro Surveill* 2007;12:pii=677.
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=677>
238. Wickens HJ, Jacklin A. Impact of the Hospital Pharmacy Initiative for promoting prudent use of antibiotics in hospitals in England. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1230-7.
239. Willems L, Simoons S, Laekeman G. Follow-up of antibiotic prophylaxis: impact on compliance with guidelines and financial outcomes. *J Hosp Infect* 2005;60:333-9.
240. Wong-Beringer A, Nguyen LH, Lee M, Shriner KA, Pallares J. An antimicrobial stewardship program with a focus on reducing fluoroquinolone overuse. *Pharmacotherapy* 2009;29:736-43.
241. Wulf M, Voss A. MRSA in livestock animals-an epidemic waiting to happen? *Clin Microbiol Infect* 2008;14:519-21.

X

242. Xi C, Zhang Y, Marrs CF, Ye W, Simon C, Foxman B, Nriagu J. Prevalence of antibiotic resistance in drinking water treatment and distribution systems. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 5714-8.

Z

243. Zillich AJ, Sutherland JM, Wilson SJ, Diekema DJ, Ernst EJ, Vaughn TE, Doebbeling BN. Antimicrobial use control measures to prevent and control antimicrobial resistance in US hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1088-95.

TEXTES OFFICIELS**EUROPE****UNION EUROPEENNE**

Traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne - version consolidée. JOUE C 115 du 9.5.2008.
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2008:115:0047:0199:FR:PDF>

Médicament

Directive 2001/83/CE modifiée du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, version consolidée au 5/10/2009.
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32001L0083:FR:NOT>

Règlement n 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20090706:FR:PDF>

Surveillance et ECDC

Décision n°2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 septembre 1998 instaurant un réseau de surveillance épidémiologique et de contrôle des maladies transmissibles dans la Communauté. JO L 268 du 3.10.1998,
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:268:0001:0006:FR:PDF>

Décision de la Commission (2000/96/CE) du 22 décembre 1999 concernant les maladies transmissibles que le réseau communautaire doit couvrir sur une base progressive en application de la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil, version consolidée au 30/07/2009, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000D0096:20090430:FR:PDF>

Règlement (CE) N° 851/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 21 avril 2004 instituant un Centre européen de prévention et de contrôle des maladies. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:142:0001:0011:FR:PDF>

Utilisation des antibiotiques et résistance bactérienne

Avis du Comité économique et social sur le thème: «La résistance aux antibiotiques: une menace pour la santé publique» (98/C 407/02). JO du 28/12/1998 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:1998:407:0007:0017:FR:PDF>)

Résolution du Conseil du 8 juin 1999 concernant la résistance aux antibiotiques «Une stratégie contre la menace microbiologique» (1999/C 195/01) JO du 13/07/1999 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:1999:195:0001:0003:FR:PDF>)

Recommandation du Conseil du 15 novembre 2001 (2002/77/CE) relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine. JOCE 5/02/2002. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:034:0013:0016:FR:PDF>

Conclusions du Conseil sur la résistance aux agents antimicrobiens. 2876ème session du Conseil Emploi, Politique sociale, santé et consommateurs. Luxembourg, le 10 juin 2008, http://www.eu2008.si/fr/News_and_Documents/Council_Conclusions/June/0609_EPSCO-AMR.pdf

Conclusions du Conseil sur les mesures d'incitation novatrices en faveur d'antibiotiques efficaces. 2890ème session du Conseil Emploi, Politique sociale, santé et consommateurs. Bruxelles, 1er décembre 2009. http://www.se2009.eu/polopoly_fs/1.26034!menu/standard/file/CC%20effective%20antibiotics.pdf (version anglaise)

Sécurité des patients

Recommandation du Conseil du 9 juin 2009 relative à la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci. JO C 151 du 3.7.2009.
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:FR:PDF>

Programmes santé

Décision n° 1786/2002/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 septembre 2002 adoptant un programme d'action communautaire dans le domaine de la santé publique (2003-2008) - Déclarations de la Commission. JO L 271 du 09/10/2002 p. 1 - 12 <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:271:0001:0011:FR:PDF>

Décision n° 1350/2007/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2007 établissant un deuxième programme d'action communautaire dans le domaine de la santé (2008-2013). JO L 301 du 20.11.2007, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:301:0003:0013:FR:PDF>

Décision 2009/158/CE de la Commission du 23 février 2009 concernant l'adoption du plan de travail 2009 pour la mise en œuvre du deuxième programme d'action communautaire dans le domaine de la santé (2008-2013) <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32009D0158:FR:NOT>

Décision 1982/2006/CE du Parlement Européen et du Conseil du 18 décembre 2006 relative au septième programme-cadre de la Communauté européenne pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration (2007-2013). <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:412:0001:01:FR:PDF>

CONSEIL DE L'EUROPE

Recommandation Rec(2006)7 du Comité des Ministres aux Etats membres sur la gestion de la sécurité des patients et de la prévention des événements indésirables dans les soins de santé, sur le site du. <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1005407&BackColorInternet=9999CC&BackColorIntranet=FFBB55&BackColorLogged=FFAC75>

FRANCE

Organisation nationale

Arrêté du 5 mai 2008 portant création du comité de pilotage restreint et des groupes de travail du comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques

<http://www.cclin-sudouest.com/textes/comiteATB22-05-08.pdf>

Arrêté du 23 août 2007 modifiant l'arrêté du 29 mars 2002 portant création du Comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques

Arrêté du 19 décembre 2006 modifiant l'arrêté du 29 mars 2002 portant création du Comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques

Arrêté du 29 mars 2002 (modifié) portant création du comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. <http://www.cclin-sudouest.com/textes/ar290302.pdf>

Arrêté du 11 mai 2007 portant organisation de la direction générale de la santé en services et sous-directions

Organisation à l'hôpital pour le bon usage des antibiotiques

Instruction DHOS n° 2006-111 du 9 mars 2006 relative aux accords locaux pris en application de l'accord-cadre national d'amélioration des pratiques portant sur le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé

Circulaire n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux

Surveillance des consommations d'antibiotiques

Article L. 5121-17 et suivants du code de la santé publique (déclarations à l'AFSSaPS des données de vente)

Circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2/2006/139 du 23 mars 2006 relative à la diffusion d'un guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en ville.

Lutte contre les infections associées aux soins

Articles L.6111-1 et L. 6111-2 du code de la santé publique : missions des établissements de santé

Article L. 3114-6 code de la santé publique : prévention des infections liées aux activités des professionnels de santé

Articles L. 1413-14 et -16 code de la santé publique : signalement des infections nosocomiales

Articles R. 6111-1 à R. 6111-17 du code de la santé publique : organisation de la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé, lutte contre les infections nosocomiales et signalement des infections nosocomiales

Circulaire DHOS/E2/DGS/RI n° 2009-272 du 26 août 2009 relative à la mise en œuvre du programme national de prévention des infections nosocomiales 2009-2013

Circulaire DGS/DHOS/DGAS n° 2009-264 du 19 août 2009 relative à la mise en œuvre du plan stratégique national 2009-2013 de prévention des infections associées aux soins

Circulaire DHOS/E2/DGS/SD5C n° 2004-21 du 22 janvier 2004 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients dans les établissements de santé

Circulaire DGS/DHOS/E2 n° 2000-645 du 29 décembre 2000 relative à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé

Indicateurs, bilan et tableau de bord

Décret n° 2009-1763 du 30 décembre 2009 relatif aux dispositions applicables en cas de non-respect de la mise à disposition du public par les établissements de santé des résultats des indicateurs de qualité et de sécurité des soins

Arrêté du 30 décembre 2009 fixant les conditions dans lesquelles l'établissement de santé met à la disposition du public les résultats, publiés chaque année, des indicateurs de qualité et de sécurité des soins

Instruction DGOS/PF n° 2010-192 du 9 juin 2010 relative aux modalités pratiques de mise à la disposition du public par l'établissement de santé, des résultats des indicateurs de qualité et de sécurité des soins

Arrêté du 5 mai 2008 relatif au bilan annuel des activités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé

Circulaire DGS/DHOS/RI/R2 n° 2010-60 du 12 février 2010 relative au bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé pour l'année 2009

Circulaire DHOS/ED/DGS/SD5C n° 2006-163 du 7 avril 2006 relative au tableau de bord des infections nosocomiales et portant sur les modalités de calcul de l'indicateur sur le taux de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline par les établissements de santé

Lettre DGS-DHOS du 6 décembre 2006 : Prévention de l'émergence des épidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les établissements de santé.

Liste des publications en rapport avec la thèse

Publication acceptée

C. Dumartin, AM. Rogues, B. Amadeo, M. Péfau, AG. Venier, P. Parneix, C. Maurain. **Antibiotic stewardship programmes: implementation of legal framework and of structure and process indicator** in Southwestern French hospitals, 2005-2008. Accepté par *Journal of Hospital Infection* le 17 août 2010, disponible en ligne le 2 octobre 2010. Ce travail avait également été présenté sous forme de communication affichée en 2010 (congrès ECCMID, Vienne, avril 2010) et en partie sous forme de communication orale en 2009 (congrès européen ESCAIDE, Stockholm, octobre 2009)

Publication soumise à *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.

C. Dumartin, AM. Rogues, B. Amadeo, M. Péfau, AG. Venier, P. Parneix, C. Maurain. **Antibiotic stewardship measures to control antibiotic use: a five-year survey in 74 hospitals, Southwestern France.**

Rapports d'étude, publiés sur le site de la Commission européenne le 9 avril 2010.

Second report from the Commission to the Council on the basis of Member States' reports on the **implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents** in human medicine.
(http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/amr_report2_en.pdf et annexe 4)

Commission staff working document, accompanying document to the second report from the Commission to the Council on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine.
(http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/cswd_technicalannex_en.pdf)

Publications en préparation

C. Dumartin, N. Safrany, M. Kokki, DL. Monnet, Paolo Guglielmetti.
Prudent use of antimicrobial agents and control of antimicrobial resistance in human medicine in the European Union: achievements and challenges in the **implementation of Council Recommendation 2002/77/EC** based on Member States' reports.
Sera soumis à Eurosurveillance (en attente de validation Commission européenne et ECDC de la dernière version)

C. Dumartin, B. Amadeo, DL. Monnet, C. Maurain, and participants in the survey.
Legal framework and guidance on prudent use of antibiotics in 12 European countries: common approaches and challenges.
Sera soumis à Clinical Microbiology and Infection (intégration en cours des commentaires des participants)

Available online at www.sciencedirect.com

Journal of Hospital Infection

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/jhin

Antibiotic stewardship programmes: legal framework and structure and process indicator in Southwestern French hospitals, 2005–2008

C. Dumartin^{a,b,*}, A.-M. Rogues^{a,b}, B. Amadeo^b, M. Pefau^a, A.-G. Venier^{a,b}, P. Parneix^{a,b}, C. Maurain^b

^a Southwestern Regional Coordinating Centre for Nosocomial Infection Control (CCLIN), Bordeaux, France

^b Unité INSERM 657, Bordeaux 2 University, Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 February 2010

Accepted 17 July 2010

Available online xxx

Keywords:

Antibiotic stewardship

Indicators

Legal framework

Multicentre survey

SUMMARY

French hospitals are required to implement antibiotic stewardship programmes (ABS) to improve antibiotic use. We analysed the legal framework on ABS and assessed its impact on hospitals' ABS development in Southwestern France. For each official text, required measures, date of issue, means of control and incentives were analysed. Annual retrospective surveys were conducted in 84 hospitals from 2005 to 2008 to monitor implementation of ABS components: organisation, resources and actions. Evolution of individual measures and of a structure and process indicator (SPI) reflecting ABS was described for each hospital. From 2002, official texts issued by health authorities set out requirements on ABS, based on previous professional guidelines. Incentives and means of control were reinforced in 2006 and in 2007 with mandatory reporting of SPI for public disclosure. ABS implementation improved during the course of the study period. In 2008, at least 98% of hospitals had implemented formularies, antibiotic committees, surgical prophylaxis guidelines, and monitored antibiotic use; antibiotic advisors were appointed in 85% of hospitals. Little progress was made regarding time dedicated by pharmacists to antibiotic management and restrictive dispensation using stop-orders. Computerised tools, continuing education and audits remained under-used. SPI values were higher in private hospitals and rehabilitation centres than in others. Official texts and the SPI public disclosure increased professionals' and hospital managers' commitment to develop ABS, resulting in improvements. However, some actions still need to be reinforced. It appears crucial to monitor practical implementation to better approach ABS effectiveness and to adapt requirements.

© 2010 The Hospital Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Promoting appropriate use of antibiotics and preventing the spread of resistant bacteria are the key issues to tackle the public health problem of antimicrobial resistance (AMR). Initiatives from health professionals and authorities have been launched in France during the last decade, addressing both the community and hospitals. A national plan for preserving antibiotic effectiveness and a programme to prevent and control healthcare-associated

infections, including AMR, are being implemented to promote and coordinate actions to fight antimicrobial resistance.^{1,2} To support these national strategies, a legal framework was drawn up by the French Ministry of Health. Official texts focused on hospitals (Table 1), setting up requirements regarding antibiotic stewardship programmes (ABS) and mandatory reporting of a structure and process indicator (SPI) intended for public disclosure (composite indicator on prudent use of antibiotics: 'ICATB'). Regulation is helpful to create incentives for pharmaceutical companies, to enforce prescription-only medicine status for antibiotics, and to control antibiotic use in the veterinary field. It could also increase commitment to comply with guidelines on prudent use.^{3–5} Little is known on the best way to implement effective measures for prudent use of antibiotics, in terms of requirements and incentives

* Corresponding author. Address: Southwest CCLIN, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux, France. Tel.: +33 5 56 79 60 58; fax: +33 5 56 79 60 12.
E-mail address: catherine.dumartin@chu-bordeaux.fr (C. Dumartin).

Table 1
Time frame of official texts on prudent use of antibiotics (ABs) in French hospitals

Year	Author	Type	Title/content
1996	Medical evaluation agency (replaced by the National Authority for Health)	Guidelines	Strategy for prudent use of ABs in hospitals.
1999	Advisory committee for nosocomial infection/Ministry of Health	Guidelines	100 recommendations for surveillance and prevention of nosocomial infections. (1) chapters on AB consumption surveillance and prudent use and (2) dissemination of 1996 guidelines
2002	Learned societies	Guidelines	Guidelines to improve AB prescription in hospitals (consensus conference)
2002	Ministry of Health	Circular	2 May 2002 circular: prudent use of ABs in hospitals
2006	Ministry of Health	Circular	First official text after enforcement of the national plan to preserve antibiotic effectiveness
	Ministry of Health	Circular/instruction	26 March 2006 circular: guidance for surveillance of AB consumption expressed in no. of defined daily doses per 1000 patient-days
	Ministry of Health	Circular/instruction	9 March 2006 circular/instruction: contract (objectives and funding) between hospitals and health authorities including requirements from previous guidelines and 2002 circular
2007, 2008	Ministry of Health	Executive order (<i>arrêté</i>)	5 March 2007 executive order, updated on 5 May 2008: (1) template for annual mandatory reporting of activities to prevent and control nosocomial infections and ensure prudent use of ABs and (2) components of the SPI reflecting ABs stewardship
2008	National Authority for Health	Guidelines	Strategy for prudent use of AB in hospitals (update of 1996 guidelines)

for enforcement. In order to ascertain whether regulation enhances compliance with agreed standards on prudent use of antibiotics, we analysed the French legal framework and assessed its implementation in hospitals; we also aimed to identify shortcomings in the legal framework and areas for future work, in the context of evolving hospital governance in France.

Methods

Analysis of French legal framework on prudent antibiotic use in hospitals

We analysed the legal framework applied to antibiotic use in hospitals, excluding general regulation on drugs which is harmonised by European directives. In this study, the legal framework referred to texts issued by the Ministry of Health (regulation, e.g. executive order; circular; instruction), by national agencies or by public health institute (guidelines and decisions). For each text, we described the main requirements, classified into: organisational measures, human and computerised resources, and actions comprising persuasive/educative actions, restrictive measures, surveillance and dissemination of information. This classification was adapted from previous authors to better approach the kind of resources needed for their implementation.^{6–9}

We also described the type of text, its date of issue, incentives, means of control and possible sanctions as these characteristics may play a role in professionals' and hospital managers' commitment to implement required measures.

Data collection on ABS in hospitals

Retrospective surveys on ABS were performed each year from 2005 to 2008, in voluntary hospitals, by the Southwestern coordinating centre for nosocomial infection control (CCLIN), which is one of the five regional CCLINs established in France in 1992. They support hospitals in implementing infection control and AMR prevention activities and they manage epidemiological studies on healthcare-associated infections and AMR.^{1,2} Self-questionnaires were filled in by pharmacists, microbiologists and/or infection

control team members. Questions aimed at describing organisation, resources and activities for prudent antibiotic use in accordance with legal requirements and professionals' guidelines, with focus on practical aspects such as time spent by professionals and use of data. Among 444 hospitals invited each year to participate in our survey, 128 (29%), 160 (36%), 227 (51%) and 258 (58%) hospitals sent back the questionnaire in 2005, 2006, 2007 and 2008 respectively. Eighty-four (19%) collected data on ABS for four consecutive years and were included. They comprised 24 secondary/tertiary public hospitals, 31 acute care private hospitals, 14 rehabilitation centres, 8 local and 7 psychiatric hospitals, and accounted for 22% of hospital beds in the region. We described the evolution of each ABS measure, and the SPI reflecting ABS implementation was calculated for each hospital, according to national rules (maximum score for SPI = 20).

Results

French legal framework on antibiotic prudent use in hospitals

Main features of required measures on antibiotic use in hospitals are gathered in Table II: text used for their enforcement, date of issue and incentives. Required measures cover a broad range of items, most of which have been promoted since 1996, by means of guidelines and circular. The highest level of force was an executive order to enforce mandatory reporting of ABS components in 2007. Two kinds of incentives were set up from 2006. First, ABS components were embedded in contracts between hospitals and health authorities, reinforcing funding capabilities and controls. A second incentive was the public disclosure of an SPI based on ABS components. The level of incentive may differ from one measure to another according to its weight in the calculation of SPI. For instance, a strong emphasis was put on the number of antibiotic committees' annual meetings, antibiotic advisor appointments, antibiotic consumption monitoring, guidelines and audits. Health authorities are responsible for monitoring compliance with the contract and consistency of annual mandatory reports from hospitals, containing information needed to calculate the SPI. They might decide on financial sanctions. Another sanction is the public disclosure of SPI itself: the results are displayed for each hospital on

ARTICLE IN PRESS

C. Dumartin et al. / Journal of Hospital Infection xxx (2010) 1–6

3

Table II
Main requirements for antibiotic stewardship components in hospitals: type, date of issue and incentives

Measures, by main topics	Type, date ^a	Incentives ^b
Organisation		
Antibiotic committee	G1996, 2002, 2008 C2002–E2007	SPI: 1 Contract
Number of yearly meetings: at least three per year	G2002, 2008 E2008	SPI: 3
Resources (1): human		
Antibiotic advisor	G2002, 2008 C2002–E2007	SPI: 4 Contract
Antibiotic advisor diploma	C2002, G2008	–
Antimicrobial team	G2002	–
Resources (2): information technology (IT)		
IT resources for prescription	G1996, 2002, 2008 E2007	SPI: 2 Contract
IT resources for pharmaceutical analysis (clinical pharmacy)	G1996, 2002, 2008	c
IT resources for dispensation (nominative delivery)	G1996, 2002, 2008	–
Computerised link between laboratories–pharmacy–wards	G2002, 2008 C2002–E2007	SPI: 1 Contract
Actions (1): restrictive		
Restrictive/controlled dispensation	G1996, 2002, 2008 C2002–E2007	SPI: 0.5 Contract
Prescription using stop-order to allow reassessment after 48–72 h	G1996, 2002, 2008 C2002–E2007	SPI: 0.25 Contract
Actions (2): persuasive/educative		
Guidelines for first-line treatment and guidelines for surgical prophylaxis	G1996, 2002, 2008 C2002, C/I/2006 ^d E2007	SPI: 2 Contract
Evaluation of antibiotic use (practice audits)	G1996, 2002, 2008 C2002–E2007	SPI: 2.5 Contract
Feedback to prescribers of evaluation results	G1996, 2002, 2008 C2002	–
Education of healthcare professionals	G1996, 2002, 2008 C2002	Contract
Education of new prescribers	G1996, 2008 E2007	SPI: 1
Actions (3): surveillance, dissemination of information		
Formulary (list of available antibiotics)	G1996, 2002, 2008 C2002–E2007	SPI: 0.25 Contract
Antibiotic consumption monitoring	G1996, 2002, 2008 C2002, C2006	–
Dissemination of information on antibiotic consumption surveillance expressed in number of defined daily doses per 1000 patient-days	G1996, 2002, 2008 C2002, C2006 E2007	SPI: 2.5 Contract
Dissemination of information on local antimicrobial resistance	G1996, 2002, 2008 C2002 E (HAI prevention, 2005)	SPI regarding HAI

HAI, healthcare-associated infection.

^a G: guidelines from Public Health Agency or learned societies; C: circular from Ministry of Health (MoH); C/I: circular/instruction from MoH; E: executive order. For the content of each text, see Table I.

^b For structure and process indicator (SPI): values represent the maximum number of points included in the SPI calculation in the case of full compliance with the required measure.

^c Might be included in contract to improve medicine safety in hospitals, from 2006.

^d Emphasis on this issue among others in 2006 circular/instruction regarding contracts.

the Ministry of Health's website and in newspapers and will have an impact on public confidence in the hospital.

ABS in hospitals

The most widespread measures in 2008, reported by more than 90% of participating hospitals, were (Figure 1): organisational

measures such as antibiotic committee; educative actions such as dissemination of guidelines; restrictive dispensation of antibiotics; surveillance and dissemination of information. The least frequent measures, in fewer than two-thirds of hospitals, were measures requiring more human resources: at least three meetings a year for antibiotic committees; antimicrobial management team (AMT); dispensation using stop-orders; medical education; and evaluation. Moreover, feedback to prescribers on results of antibiotic use audits was reported in fewer than one-third of hospitals having performed the evaluation. Feedback to committees was more frequent. The availability of information technology (IT) resources for antibiotic management remained among the least frequent measures in 2008 despite a huge increase in the implementation of computerised links between pharmacy, laboratory and clinical wards, meaning that professionals from each ward could share information on patients' results, medical records and treatments (measure included in the SPI).

Major progress was seen in the implementation of some organisational, educative and informative measures. The number of antibiotic committees holding at least three meetings a year increased greatly between 2006 and 2007. Monitoring antibiotic consumption using the recommended unit (number of defined daily doses per 1000 patient-days) sharply increased after the circular was issued in 2006 (17% in 2005, 45% in 2006, 86% in 2007). Guidelines for treatment existed in 92%, with the highest progress in 2006, but evaluation was performed in only 63% and increased from 2007.

Appointment of antibiotic advisors had also improved (in 85% of hospitals in 2008 compared with 50% in 2005). The number of hospitals giving information on antibiotic advisor activity increased (48% of hospitals with antibiotic advisor in 2005, 61% in 2008), but the median reported activity was stable: 0.5 days per week and/or 4 or 5 pieces of advice. There was no real improvement regarding time spent by the pharmacist: neither the number of responding hospitals nor the time reported improved during the study period (median time each year: 2 hours per week devoted to antibiotic dispensation). This is consistent with the fact that very little progress was made regarding restrictive dispensation using prescriptions with stop-orders.

Overall rates of ABS implementation concealed discrepancies between hospitals. Implementation of measures for prudent use of antibiotics improved between 2005 and 2008 in each hospital group, as reflected by the steady increase in the SPI (Figure 2). However, differences were seen between hospital groups. Local hospitals had implemented fewer measures than others. According to French organisation, local hospitals perform mainly medical care and long term care for elderly. Public tertiary/secondary hospitals lacked IT support for antibiotic management, but they had appointed antibiotic advisors more frequently than other groups of hospitals. Private hospitals showed better implementation of prescription forms with stop-order, evaluations, training courses; they reported guidelines for first-line treatment, IT support for antibiotic management (except prescription) and AMT more often than public hospitals. AMT, training and evaluation were among the less frequent measures in rehabilitation centres. Local and psychiatric hospitals had implemented mainly dissemination of information.

Discussion

As national plans are developed to improve antibiotic use and contain AMR, it is crucial to assess their impact in order to determine whether an evolution of the legal framework supporting these strategies, or other kind of actions, is needed. Our study points out the main features of the French legal framework on prudent use of

Please cite this article in press as: Dumartin C, et al., Antibiotic stewardship programmes: legal framework and structure and process indicator in..., Journal of Hospital Infection (2010), doi:10.1016/j.jhin.2010.07.014

Please cite this article in press as: Dumartin C, et al. Antibiotic stewardship programmes: legal framework and structure and process indicator. Journal of Hospital Infection (2010), doi:10.1016/j.jhi.2010.07.014

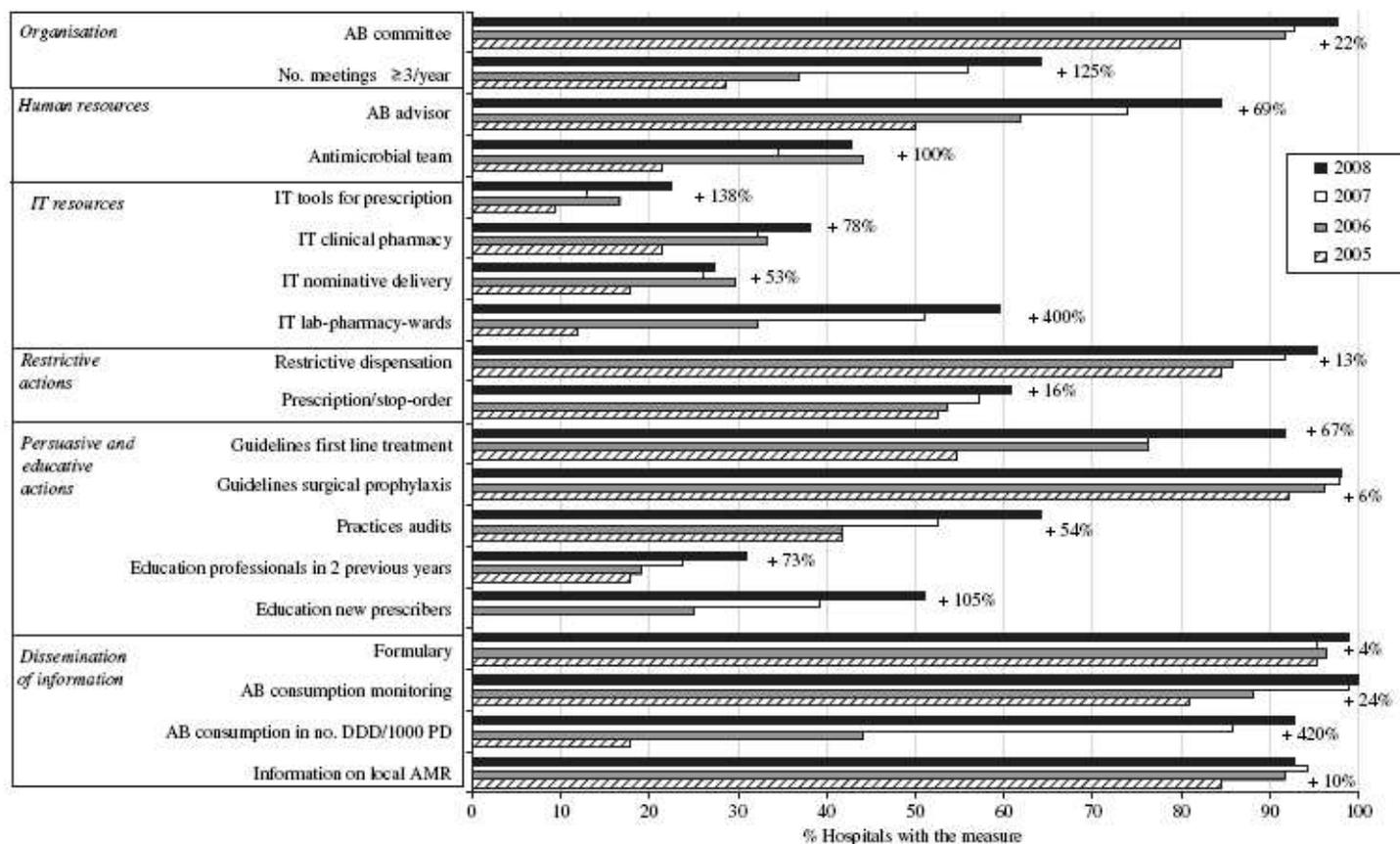


Figure 1. Implementation of antibiotic stewardship programmes in 84 hospitals: percentage of hospitals with main measures in place from 2005 to 2008, Southwestern France. AB, antibiotic; IT, information technology; DDD, defined daily doses; PD, patient-days; AMR, antimicrobial resistance.

ARTICLE IN PRESS

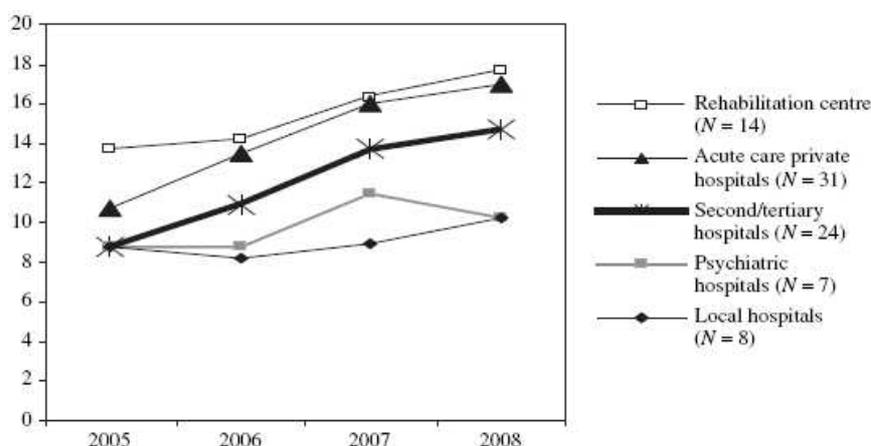


Figure 2. Evolution of structure and process indicators reflecting antibiotic stewardship implementation, according to hospital status, 2005–2008, Southwest France.

antibiotic in hospitals and provides information on its implementation, highlighting achievements and remaining gaps.

Legal framework on AB prudent use in hospitals

This study is the first to describe thoroughly the legal framework supporting requirements for antibiotic stewardship in French hospitals, including the original incentive consisting in the public disclosure of an SPI. Measures to improve antibiotic use have been promoted over the years by means of guidelines or circulars, based on scientific literature and experts' opinion and consistent with recommendations in other countries.^{10,11} However, it seems that professionals' awareness and decision-makers' commitment to fulfil ABS requirements really improved when incentives and means of control were developed: contracts in 2006 and a regulatory system for public disclosure of indicators reflecting ABS programmes in 2007. This occurred in the context of increased transparency, after a demand from consumers to obtain information on patient safety and quality of care in hospitals. SPIs may be criticised as they do not measure efficacy and quality outcomes, but they are easier to collect, to interpret, and they are meant to reflect 'best practice'. In our survey, these incentives led to improvements in the implementation of most ABS components as of 2006, compared with the situation in 2005. For restrictive dispensation with stop-orders, education courses, practice audits and number of antibiotic committee meetings, greatest progress was observed from 2007. These measures are less easy to implement and required more time and resources; their inclusion in the SPI calculation certainly enhanced their development.

Other countries have used different means to foster prudent use of antibiotics in hospitals. For instance, in the UK and in Belgium, progress in ABS was triggered by initial funding in pilot hospitals and evaluation of results.^{12–17} In Belgium, after a pilot phase of implementation of antibiotic management teams and ABS, funding for all hospitals was adopted in 2007 and played a key role in the extensive development of ABS.^{14,15} In the UK, the 'pharmacy initiative' was associated with enhancement of several actions, such as update of guidelines, audits, and in savings.¹⁶ In fact, the legal framework demonstrates administrative and technical support from health authorities, reinforcing accountability of professionals and hospital managers.¹⁸ In France, additional regulation, enacted in early 2010, enforced financial sanctions (up to 0.1% of annual budget) if indicators are not displayed by hospitals to their patients and the general public. In the context of financial

crisis, regulatory requirements might be an essential tool to help decision-makers in prioritising actions and addressing patient safety. Recently, experts called for strengthening the legal basis of ABS programmes as components of care quality initiatives.³

ABS in hospitals

Conversely to previous studies, consisting of point surveys, we were able to follow the implementation of national policies for four years, during enforcement of requirements regarding ABS. An interesting finding of this longitudinal multicentre survey is that, even in voluntary hospitals, and despite pressure related to the public disclosure of indicators, some measures remained difficult to implement: IT resources for prescription, medical education, practice audits, and antibiotic advisors. Variations existed between hospitals in the level of implementation according to their status, as already reported.^{7,9,19,20} Recent data from Belgium and our survey reported a broad range of activities in most hospitals, contrasting with results from surveys in America. In Quebec, in 2006, only 74% of responding acute care hospitals carried out actions to improve antibiotic use.²⁰ In the USA, 52% of 357 hospital practitioners involved in a survey in 2008, one year after guideline dissemination, stated that their hospital did not have an ABS programme.²¹ These studies underscored i) the gap between professional guidelines and authorities' expectations and the real situation; ii) the benefit of multifaceted approaches and of linkage to patient safety initiatives; iii) the need to identify and overcome barriers such as personnel shortages and financial considerations; iv) the importance of management involvement and leadership. These are key issues to consider when drawing up strategies and designing a legal framework.

The approach adopted in our study to analyse the legal framework and its implementation may seem specific to the French healthcare system. However, sharing this experience on achievements and limits resulting from a strategy legally supported may be useful for other countries when implementing the European Council recommendations and developing indicators to monitor their strategies.^{22,23} In contrast with directives, European recommendations are 'soft regulation' or 'guidelines', allowing member states to decide what is the most appropriate tool to fulfil requirements.

Another limitation of this survey is the self-assessment exercise in voluntary hospitals that may have overestimated ABS. However, our aim was not to be exhaustive nor to measure the real level of implementation of the legal framework but rather to assess its evolution and to identify gaps and achievements. Differences in

ARTICLE IN PRESS

6

C Dumartin et al. / Journal of Hospital Infection xxx (2010) 1–6

practical implementation among hospitals still need to be addressed, such as the real use of data, feedback to prescribers, coverage of restrictive dispensation systems, and time spent by an antibiotic advisor. More knowledge on these issues could help in understanding barriers and more efficient ways to comply with requirements. It would enable new solutions to be found for hospitals with varying resources and needs, and, thus, to improve the legal framework taking into account conditions for its effective implementation in every hospital. Regional CCLINs, together with health authorities and learned societies, may contribute to this adaptation. For instance, health authorities may provide tailored help to local hospitals, fostering cooperation with antibiotic advisors or AMT from more important hospitals; CCLINs and learned societies could promote practice audits and manage networks of antibiotic advisors to foster exchanges on best practices; CCLINs and health authorities could perform more specific surveys to monitor practical implementation of the legal framework and its impact on outcome indicators, in order to achieve more effective organisation for prudent antibiotic use in hospitals.

In summary, the development in recent years of a legal framework comprising incentives such as contracts and SPI public disclosure was associated with improvements in ABS programmes in hospitals as of 2006. This survey highlights the need for fostering measures that are time- and resource-consuming and for tailoring requirements to better fit hospitals' needs and resources. Monitoring the real impact of a legal framework through indicators and information on practical implementation is essential for health authorities to identify remaining gaps in the national strategy and areas for future work to ensure prudent use of antibiotics in hospitals.

Acknowledgements

We thank all healthcare professionals in hospitals involved in the survey.

Conflict of interest statement

None declared.

Funding sources

This surveillance network was set up as part of CCLIN routine activities.

References

- Carlet J, Astagneau P, Brun-Buisson C, et al. French national program for prevention of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance, 1992–2008: positive trends, but perseverance needed. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;**30**:737–745.
- RAISIN Working Group. RAISIN – a national programme for early warning, investigation and surveillance of healthcare-associated infection in France. *Euro Surveill* 2009;**14**, pii=19408.
- Allerberger F, Gareis R, Jindrák V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;**7**:1175–1183.
- Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:155–164.
- Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial resistance determinants and future control. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:794–801.
- Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*; 2005 (4):CD003543.
- Rogues AM, Dumartin C, Parneix P, et al. Policies for the use of antibiotic in 99 Southwestern French hospitals in 2002. *Med Mal Infect* 2005;**35**:536–542.
- Miliani K, L'Héritau F, Allandari S, et al. Antimicrobial Surveillance Network. Specific control measures for antibiotic prescription are related to lower consumption in hospitals: results from a French multicentre pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2008;**62**:823–829.
- Schouten JA, Hulscher ME, Natsch S, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic control measures in Dutch secondary care hospitals. *Neth J Med* 2005;**63**:24–30.
- Dellit TH, Owens RC, McGowan TE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:159–177.
- Nathwani D, Scottish Medicines Consortium (SMC) Short Life Working Group; Scottish Executive Health Department Healthcare Associated Infection Task Force. Antimicrobial prescribing policy and practice in Scotland: recommendations for good antimicrobial practice in acute hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2006;**57**:1189–1196.
- Sourdeau L, Struelens MJ, Peetermans WE, Costers M, Suetens C. Hospital Care Working Group of Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). Implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals. *Acta Clin Belg* 2006;**61**:58–63.
- Struelens MJ, Costers M. Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC) – Hospital Care Working Group. Hospital antibiotic management in Belgium – results of the ABS maturity survey of the ABS International group. *Wien Klin Wochenschr* 2008;**120**:284–288.
- Goossens H, Coenen S, Costers M, et al. Achievements of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). *Euro Surveill* 2008;**13**, pii=19036.
- Van Gastel E, Costers M, Peetermans WE, Struelens MJ. Hospital Medicine Working Group of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee. Nationwide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: a self-reporting survey. *J Antimicrob Chemother* 2010;**65**:576–580.
- Wickens HJ, Jacklin A. Impact of the hospital pharmacy initiative for promoting prudent use of antibiotics in hospitals in England. *J Antimicrob Chemother* 2006;**58**:1230–1237.
- Woodford EM, Wilson KA, Marriott JF. Documentation of antibiotic prescribing controls in UK NHS hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2004;**53**:650–652.
- Gordts B. Models for the organisation of hospital infection control and prevention programmes. *Clin Microbiol Infect* 2005;**11**(Suppl. 1):19–23.
- Bruce J, MacKenzie FM, Cookson B, et al. Antibiotic stewardship and consumption: findings from a pan-European hospital study. *J Antimicrob Chemother* 2009;**64**:853–860.
- Nault V, Beaudoin M, Thirion DJ, Gosselin M, Cossette B, Valiquette L. Antimicrobial stewardship in acute care centres: a survey of 68 hospitals in Quebec. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;**19**:237–242.
- Pope SD, Dellit TH, Owens RC, Hooton TM, Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America. Results of survey on implementation of Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;**30**:97–98.
- Council recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). *Off J Eur Communities* 2002; L34/13:5.2.2002.
- Council recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections (2009/C 151/01). *Off J Eur Union* 3.7.2009.

Please cite this article in press as: Dumartin C, et al., Antibiotic stewardship programmes: legal framework and structure and process indicator in..., Journal of Hospital Infection (2010), doi:10.1016/j.jhin.2010.07.014

Antibiotic stewardship measures to control antibiotic use: a five-year survey in 74 hospitals, Southwestern France.

Catherine Dumartin* (1,2,3), Anne-Marie Rogues (1,2,3), Brice Amadéo (2,3), Muriel Péfau (1), Anne-Gaëlle Venier (1,2,3), Pierre Parneix (1,2,3), Catherine Maurain (2,3).

1. Southwest Regional Coordinating Centre for nosocomial infection control (CCLIN Sud-Ouest), Bordeaux, France.
2. Unité INSERM 657 Bordeaux, France.
3. Université Bordeaux 2, Bordeaux, France

* corresponding author: Catherine Dumartin, CCLIN Sud-Ouest, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux, France.

Tel: + 33 5 56 79 60 58; fax: + 33 5 56 79 60 12.

catherine.dumartin@chu-bordeaux.fr

Running title: Antibiotic stewardship measures to control consumption

Key-words: antibiotic stewardship – hospital antibiotic consumption – audit – antibiotic advisor - multicentre survey

Abstract:

Objectives: French hospitals are urged by health authorities to develop antibiotic stewardship (ABS) programmes in order to improve antibiotic use and to decrease their consumption. We performed a five-year longitudinal survey to describe ABS measures implementation, antibiotic use and to study relationships between ABS measures and trends in antibiotic consumption between 2005 and 2009.

Methods: Data on ABS, antibiotic consumption and hospital activity were retrospectively collected by auto-questionnaire from voluntary hospitals in South-western France. ABS measures covered organisation, resources, restrictive and persuasive actions. AB consumption was retrieved from pharmacy record and expressed in number of DDD/1000 PD according to national and WHO guidelines, using 2009 DDD values to monitor trends. Relationships between ABS measures and trends in antibiotic consumption were studied by multivariate logistic regression.

Results: In the 74 hospitals involved in the survey, ABS improved between 2005 and 2009. Antibiotic consumption remained stable, with variations according to hospital groups and antibiotic classes. Hospitals with ABS measures tended to better control total AB use in general and fluoroquinolones use. Educational activities were associated with decrease in fluoroquinolones use in the univariate analysis. In the multivariate analysis, practice audits and time dedicated by the antibiotic advisor were significantly associated with a decrease in total antibiotic use and fluoroquinolones use, respectively.

Conclusions: This first longitudinal study in 74 hospitals during five years showed that practice audits and appointment of an antibiotic advisor, with dedicated time, in the context of a multidisciplinary approach are helpful to control total antibiotic and fluoroquinolones consumption.

Introduction

To tackle the high level of antibiotic use and antimicrobial resistance (AMR), after having implemented a national programme to decrease healthcare-associated infections and AMR, France launched in 2001 a national strategy aimed at improving the use of antibiotics. Several official texts and guidance focussed on hospitals, disseminating requirements for antibiotic stewardship (ABS) programmes. The ultimate aim of ABS is to improve antibiotic use, that is to use the right antibiotic for the right indication, at the correct dose and duration, only when necessary. Antibiotic use in French hospitals has long be known to be higher than in other European countries.^{1,2} Therefore, ABS programmes aim not only at improving antibiotic use and controlling the use of broad-spectrum antibiotics, but also at decreasing consumption.

Enforcement of mandatory reporting and public disclosure of the structure and process indicator reflecting ABS programmes (“ICATB” standing for composite indicator on antibiotic prudent use) has enhanced professionals’ commitment to improve antibiotic use.³ For more than a decade, the regional centre for healthcare-associated infections prevention and control (CCLIN Sud-Ouest) has managed epidemiological surveillance networks on antimicrobial resistance and antibiotic use in voluntary hospitals.^{4,5} Since 2005, methods for surveillance have not changed, and have been consistent with national guidelines and requirements. We performed a five-year longitudinal survey at regional-wide level in order to describe ABS programmes development, antibiotic consumption in hospitals, and to study relationships between measures to improve antibiotic use and trends in antibiotic consumption over years.

Method

Data collection

We used information from five retrospective annual surveys conducted from 2005 to 2009 in the network of south western French hospitals. ABS measures, antibiotic consumption, hospital type and activity were collected by auto-questionnaires filled in by pharmacists, microbiologists and infection control teams. ABS implementation was assessed by questions regarding organisation (existence of an antibiotic committee and number of yearly meetings), human and information technology (IT) resources, restrictive actions and persuasive/educative actions. Beside measures required by health authorities for the annual reporting of ICATB indicator, the questionnaire explored additional features on the practical implementation of measures, as previously described.³

Data on antibiotic use were retrieved from pharmacy records using an Excel sheet, in accordance with the French national surveillance method.⁶ Antibiotics were classified according to WHO recommendations on the Anatomical Therapeutic Chemical classification and the Defined Daily Doses (DDD) system, using 2009 DDD values to assess trends over years. Antibacterials for systemic use (J01), rifampicin (J04AB02) and oral imidazoles derivatives (P01AB) were considered. The number of units of each antibiotic dispensed was collected for the whole year, for the whole hospital for inpatients. Emergency departments, day-care wards and outpatients were excluded. The number of patient-days (PD) was collected for the whole hospital. Antibiotic consumption was expressed in number of DDD/1000 PD.

Analysis

Descriptive analysis of ABS and antibiotic consumption was performed according to hospital type. Trends in antibiotic consumption were assessed using Spearman test.

We performed univariate analysis to identify relationships between individual ABS measures and consumption evolution as a percentage of antibiotic consumption evolution between 2005 and 2009 = (no. DDD/1000 PD in 2009 - no. DDD/1000 PD in 2005)/ no. DDD/1000 PD in 2005 x 100. ABS measures implemented between 2005 and 2008 were taken into account. We focussed on specific measures, reflecting high level of involvement: antibiotic committee holding at least three meetings per year, use of prescriptions with stop-orders, computerized systems for prescription or for pharmaceutical analysis, educational activities, practice audits, time spent by the pharmacist (> or = median, that is 2 hours per week, for at least two years) and by the antibiotic advisor (> or = median, that is 0.5 days per week for at least two years). The evolution of antibiotic use was compared between two groups of hospitals defined by the implementation of the studied measure the preceding years, using non-parametric tests (Wilcoxon or Kruskal–Wallis test). This comparison was made for total antibiotic use and for non-urinary fluoroquinolones (i.e. all fluoroquinolones except norfloxacin) use, third and fourth generation cephalosporins (3rd-4th GC) use, glycopeptide use, and the proportion of targeted broad-spectrum antibiotics (fluoroquinolones, glycopeptides, carbapenems and 3rd-4th GC) among total antibiotic consumption. These antibiotic classes were chosen because of their potential impact on bacterial resistance and because the control or the decrease of their use can be achieved by ABS interventions.⁷⁻⁹

In addition, a logistic regression analysis was performed to identify factors associated with decrease or stability in antibiotic consumption between 2009 and 2005. The dependant variable was dichotomous: evolution of antibiotic consumption < or = 0% or > 0%. ABS measures identified as predictors of achieving a decrease in consumption at the 0.25 *P*-value were included in the backward multivariate logistic regression analysis. The type of hospital was kept in each model. Analyses were performed using Excel (Microsoft Excel 2003) and SAS (version 9.1) softwares.

Results

Participants in the survey

Among 260 hospitals involved in the CCLIN Sud-Ouest network in 2009, 74 had provided information on ABS and on antibiotic consumption each year since 2005. Their activity – in terms of percentage of PD in acute care among total PD and in terms of admissions – had not significantly changed throughout the study period. A global trend toward a steady and slight decrease in both PD and admissions was observed, consistent with the national evolution. These hospitals were 22 secondary/tertiary non teaching public hospitals, 26 acute care private hospitals, 14 rehabilitation centres, seven local hospitals and five psychiatric hospitals accounting for 17% of hospital-beds in the region.

Implementation of antibiotic stewardship programmes

Antibiotic stewardship programmes have improved over years in all hospitals with variations in the average number of measures implemented according to the type of hospitals: in 2009, most comprehensive ABS programmes were seen in acute care private hospitals; local hospitals had fewer measures in place than other types of hospitals. In 2009, almost all participating hospitals had implemented an antibiotic committee, a formulary including a list of restricted antibiotics, guidelines for surgical antibiotic prophylaxis and monitored AMR

and antibiotic consumption. Between 2005 and 2009, major progress was achieved in the number of yearly meetings held by the antibiotic committee, in the development of IT support for prescription and pharmaceutical analysis, in the appointment of an antibiotic advisor, in the implementation of a multidisciplinary team for antibiotic management, and in education (Figure 1). Despite these improvements, IT resources, prescriptions with stop-order or prior approval and educational activities remained among the least frequent measures in 2009. Regarding human resources, only 39% of hospitals were able to provide an estimation of the time dedicated by the antibiotic advisor to the prudent use of antibiotics.

Trends in antibiotic use

Globally, antibiotic consumption in number of DDD/1000 PD remained stable over years: +2.5%, with variations according to hospital type (Figure 2). Total use of fluoroquinolones was stable and even decreased in rehabilitation centres (-24%) and in acute care private hospitals (-10%). Among fluoroquinolones, the use of levofloxacin doubled between 2005 and 2009 and the use of ciprofloxacin showed a decrease (Figure 3). Conversely, the consumption of 3rd-4thGC increased, mainly due to major increase in ceftriaxone use (Figure 4). Glycopeptide use had remained quite stable. None of the variations was statistically significant.

Relationship between antibiotic stewardship programmes and antibiotic use

The univariate analyses identified antibiotic policy measures for which mean values of evolution in antibiotic consumption differed significantly. On the whole, best control (i.e. lowest percentage of evolution between 2005 and 2009) of total antibiotic consumption and of non-urinary fluoroquinolones use was achieved in the hospitals that had implemented the ABS measures (Table 1). The trend was similar for the evolution of broad-spectrum antibiotic proportion among total use. Contrasting relationships were seen for 3rd-4th GC and glycopeptides. Interestingly, in hospitals having carried out education sessions between 2005 and 2009, the consumption of fluoroquinolones remained stable whereas it had increased in others. The use of targeted antibiotics had significantly much less increased in hospitals that had implemented prescriptions with stop-orders.

In the multivariate logistic regression analysis controlled for the type of hospital (Table 2), the following ABS measures remained significantly and independently associated with a decrease in antibiotic use:

- hospitals having carried out practice audits were more likely to achieve a decrease in total antibiotic consumption;
- hospitals with an antibiotic advisors having spent at least 0.5 days per week for prudent use of antibiotics, for at least two years between 2005 and 2008, were more likely to achieve a decrease in non-urinary fluoroquinolones use.

In addition, holding at least three meetings per year for the antibiotic committee seemed to be a predictor for a decrease in total antibiotic use, and having performed educational activities was associated with a decrease in fluoroquinolones, but both relationships were not statistically significant.

Discussion

This longitudinal multicentre survey was the first to gather data on both ABS programmes and antibiotic consumption in a large sample of 74 hospitals during five consecutive years. Overall, it showed improvements in the development of ABS programmes and a relative stability in the total use of antibiotics. In the context of increasing regulation to enforce ABS

programmes in all French hospitals since 2006, we were not able to perform an experimental interventional study with a control group to assess the impact of ABS on antibiotic use. However, results from this observational survey suggest the positive contribution of ABS measures to control antibiotic use, in particular audits and antibiotic advisors with dedicated time, for decreasing respectively total antibiotic and fluoroquinolones consumption.

This survey confirms that, even in hospitals that participated five consecutive years, some measures remained difficult to implement, namely IT resources for prescription and education. Moreover, when considering practical modalities of antibiotic management, gaps seem to arise, such as difficulties in quantifying the time devoted to prudent use by the antibiotic advisor, the lack of multidisciplinary teams to support antibiotic advisor activities and the suboptimal use of audit results – i.e. feedback to committees was more frequent than active feedback to prescribers. These findings pave the way for updating national guidance on ABS programmes and for enhancing support for hospitals to appoint or train professionals with dedicated time.

It seems encouraging that the antibiotic consumption in hospitals involved in our yearly surveys remained stable, whereas hospital antibiotic use in France recently increased, when expressed in number of DDD/1000 PD.10 As described in Dutch, Swedish and US hospitals,11-13 fluoroquinolones use was stable in our survey whereas surveillance in other countries suggested a trend towards an increase in fluoroquinolones use.14-16 Conversely, ceftriaxone consumption sharply increased and relationships with the emergence and spread of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in recent years could be investigated.

Our multicentre survey identified antibiotic advisor, with sufficient time, and practice audits as measures significantly linked to a better control and even a decrease in total antibiotic and fluoroquinolones consumption, taking into account hospital type. Other measures such as education, prescription with stop-orders, frequent meetings for the antibiotic committee tended to be associated with a decrease or a better control of antibiotic use. Therefore, progress could be made by helping hospitals to carry out such activities. Our CCLIN, together with infectious disease learned societies and regional observatories for medication use, could supply material for continuing education and tools for audits on agreed topics. Such projects have already been implemented in some regions in France and in Europe.^{17,18} Developing multicentre audits practices in the context of our ongoing longitudinal survey would enable to assess improvements in antibiotic use and treatment appropriateness. The other measures rely more on decision makers' involvement as they imply human and computerized resources.

Our findings are consistent with previous studies, mainly performed in one hospital, showing that active policy, with professional involvement and evaluation, was needed to improve antibiotic use.^{19,20} The use of fluoroquinolones for example could be decreased by educative and restrictive interventions including dissemination of guidelines, controlled dispensation, education, audits and feedback.⁷⁻⁹ In the multivariate analysis, we did not identify measures associated with a decrease in glycopeptides nor in 3rd-4th GC use. In fact, control of glycopeptides may have occurred before 2005, with the concomitant decrease in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates. As for 3rd-4th GC use, studying this class as a whole may not be relevant to assess the impact of ABS. Another possible explanation may be that emphasis was put on fluoroquinolones impact on AMR increase in recent years, leading professionals to focus on this class to decrease their use.

We identified the positive association of audits and time dedicated by antibiotic advisor in a group of voluntary hospitals already committed to improve antibiotic use, with a core of ABS activities in place. In fact, as suggested for infection control, a “bundle” approach, i.e. a combination of measures, should be implemented to create an environment that supports optimal prescribing and facilitate appropriate behaviour of all healthcare professionals. It should rely on measures that have proven efficacy such as antibiotic advisor or antibiotic team, formulary restriction, de-escalation, audits with feedback and development of antibiotic care bundles (group of evidence-based key actions to consider when using antibiotics).²¹⁻²⁴ Enhancing acceptability and sustainability of organisations for antibiotic management and AMR control requires qualified human resources and professional involvement: this might be the reason why the weekly time spent by the antibiotic advisor was associated with a decrease in fluoroquinolones use in our survey. In fact, a multidisciplinary approach is crucial: microbiologists for diagnosis improvements and antimicrobial resistance monitoring; pharmacists for dispensation control and updated PK-PD advice; infectious diseases specialists, prescribers and nurses for correct prescribing, de-escalation and administration; and infection control team to foster cross-transmission and infection prevention.

Other studies identified measures, such as computerized prescription, nominative delivery form, or antibiotic formularies, associated with a lower antibiotic consumption in multicentre surveys.²⁵⁻²⁸ These were cross-sectional studies, meaning that the measure was considered at the same time as its expected results. In this respect, our study was more likely to identify measures which may take time to produce positive outcomes, although a causal relation can not be inferred due to the observational design of this survey.

Some limitations may be pointed out in our survey. First of all, this was a self-assessment exercise and there might be variations in practical implementation of measures among hospitals (e.g. activity of antibiotic advisor, method and feedback of audits, type and content of educational activities). Participating hospitals were volunteers and not randomly sampled, raising the issue of representativeness. A second limitation is related to the collection of data on consumption and not on quality: the real need for antibiotic treatment was not assessed. We tried to limit the effect of such drawback by surveying a cohort of hospitals with quite stable activity, meaning that patient recruitment was not altered during the study period and could not play a major role in variations of antibiotic use.²⁹ Other determinants of antibiotic consumption could explain some of the observed differences such as: infection control policy; antimicrobial resistance; and changes in treatment guidelines (for instance, higher dosage for glycopeptides). These determinants were not controlled for in our survey nor were cultural and behavioural aspects.³⁰ Lastly, we were not able to use best methods to assess impact of measure over years, such as time series analysis, because only five sets of annual data were available.

To conclude, this longitudinal multicentre survey brought knowledge on antibiotic consumption trends in a stable cohort of 74 hospitals involved in antibiotic prudent use. It highlighted the need for sufficient time devoted by the antibiotic advisor to antibiotic prudent use and the usefulness of practice audits in controlling antibiotic use. It also suggested the positive contribution of active antibiotic committees, educational activities and prescriptions with stop-orders, in hospitals already committed to prudent use of antibiotics. The new French national programme for preserving antibiotic effectiveness could reinforce professionals’ and authorities’ commitment to carry out such activities, in the context of a multifaceted and multidisciplinary strategy. Health authorities should also promote further research to identify most efficient activities to improve antibiotic use and AMR control and to provide optimal methods for their assessment considering cost-effectiveness, and patient safety.

Acknowledgements to all healthcare professionals in hospitals involved in the survey.

Funding: This surveillance network was set up as part of CCLIN routine activities.

Transparency declarations: None to declare

References

1. Van der Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M *et al.* European surveillance of antibiotic consumption (ESAC) Project Group. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother* 2006;**58**:159-67.
2. European Surveillance of Antimicrobial Consumption. ESAC yearbook 2008. http://www.esac.ua.ac.be/download.aspx?c=*ESAC2&n=50036&ct=50033&e=50420 (24 November 2010, date last accessed)
3. Dumartin C, Rogues AM, Amadeo B *et al.* Antibiotic stewardship programmes: legal framework and structure and process indicator in Southwestern French hospitals, 2005-2008. *J Hosp Infect* 2010. *In press*.
4. RAISIN Working Group. RAISIN - a national programme for early warning, investigation and surveillance of healthcare-associated infection in France. *Euro Surveill* 2009; **14**: pii=19408. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19408> (24 November 2010, date last accessed).
5. Rogues AM, Placet-Thomazeau B, Parneix P *et al.* Use of antibiotics in hospitals in southwestern France. *J Hosp Infect* 2004; **58**: 187-92.
6. Dumartin C, L'Hériveau F, Péfau M *et al.* Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J Antimicrob Chemother* 2010;**65**:2028-36.
7. Politis B, Pagnon V, Lescot C *et al.* [Fluoroquinolones use at the Saint-Louis hospital: Investigations before and after diffusion of recommendations and interventions of the anti-infectious referent]. *Pathol Biol* 2009. *In press*.
8. Willemsen I, Cooper B, van Buitenen C *et al.* Improving quinolone use in hospitals by using a bundle of interventions in an interrupted time series analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;**54**:3763-9.
9. Wong-Beringer A, Nguyen LH, Lee M *et al.* An antimicrobial stewardship program with a focus on reducing fluoroquinolone overuse. *Pharmacotherapy* 2009;**29**:736-43.
10. Cavalié P, Amadeo B, Goossens H *et al.* [Antibiotic consumption in French hospital system over an 11-year period (1997-2007): Results of the ESAC retrospective data collection]. *Antibiotiques* 2009;**11**:212-217.
11. NETHMAP 2010. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/6F9140D61805A468C12577530037D22B/\\$FILE/Nethmap_2010_def.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/6F9140D61805A468C12577530037D22B/$FILE/Nethmap_2010_def.pdf) (24 November 2010, date last accessed).
12. SWEDRES 2009. A report on Swedish antibiotic utilisation and Resistance in Human Medicine. <http://www.strama.se/uploads/docs/Swedres%202009%20final%20version.pdf> (24 November 2010, date last accessed).
13. Pakyz AL, MacDougall C, Oinonen M *et al.* Trends in antibacterial use in US academic health centers: 2002 to 2006. *Arch Intern Med* 2008;**168**:2254-60.

14. Vaccheri A, Silvani MC, Bersaglia L *et al.* A 3 year survey on the use of antibacterial agents in five Italian hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008;**61**:953-8.
15. DANMAP 2009. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. http://www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2009.pdf (24 November 2010, date last accessed).
16. Hsu LY, Tan TY, Tam VH *et al.* Surveillance and correlation of antibiotic prescription and resistance of Gram-negative bacteria in Singaporean hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;**54**:1173-8.
17. Doco-Lecompte T, Demoré B, Burty C *et al.* Revue de pertinence des fluoroquinolones en Lorraine : résultats de la première évaluation. *Med Mal Infect* 2010;**40**:106-11.
18. Ansari F, Erntell M, Goossens H *et al.* The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis* 2009;**49**:1496-504.
19. Saizy-Callaert S, Causse R, Fuhman C *et al.* Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *J Hosp Infect* 2003;**53**:177-82.
20. Davey P, Brown E, Fenelon L *et al.* Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub2
21. Jacob JT, Gaynes RP. Emerging trends in antibiotic use in US hospitals: quality, quantification and stewardship. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;**8**:893-902.
22. Toth NR, Chambers RM, Davis SL. Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm* 2010;**67**:746-9.
23. Charani E, Cooke J, Holmes A. Antibiotic stewardship programmes--what's missing? *J Antimicrob Chemother* 2010;**65**:2275-7.
24. Cooke FJ, Holmes AH. The missing care bundle: antibiotic prescribing in hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2007;**30**:25-9.
25. Rogues AM, Dumartin C, Parneix P *et al.* [Relationship between antibiotic policies and antibiotic consumption in hospitals]. *Med Mal Infect* 2007;**37**:599-604.
26. Miliani K, L'Hériteau F, Alfandari S *et al.* Specific control measures for antibiotic prescription are related to lower consumption in hospitals: results from a French multicentre pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2008; **62**: 823-9.
27. Bruce J, MacKenzie FM, Cookson B *et al.* Antibiotic stewardship and consumption: findings from a pan-European hospital study. *J Antimicrob Chemother* 2009;**64**:853-60.
28. Amadeo B, Dumartin, C Parneix P *et al.* Relationship between antibiotic consumption and antibiotic policy: an adjusted analysis in the French healthcare system. *J Antimicrob Chemother* 2010 [in press].
29. Ansari F, Molana H, Goossens H *et al.* Development of standardized methods for analysis of changes in antibacterial use in hospitals from 18 European countries: the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) longitudinal survey, 2000-06. *J Antimicrob Chemother* 2010;**65**:2685-2691.
30. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis* 2010;**10**:167-75.

Figure 1: Implementation of antibiotic stewardship measures between 2005 and 2009 in 74 hospitals (AB: antibiotic)

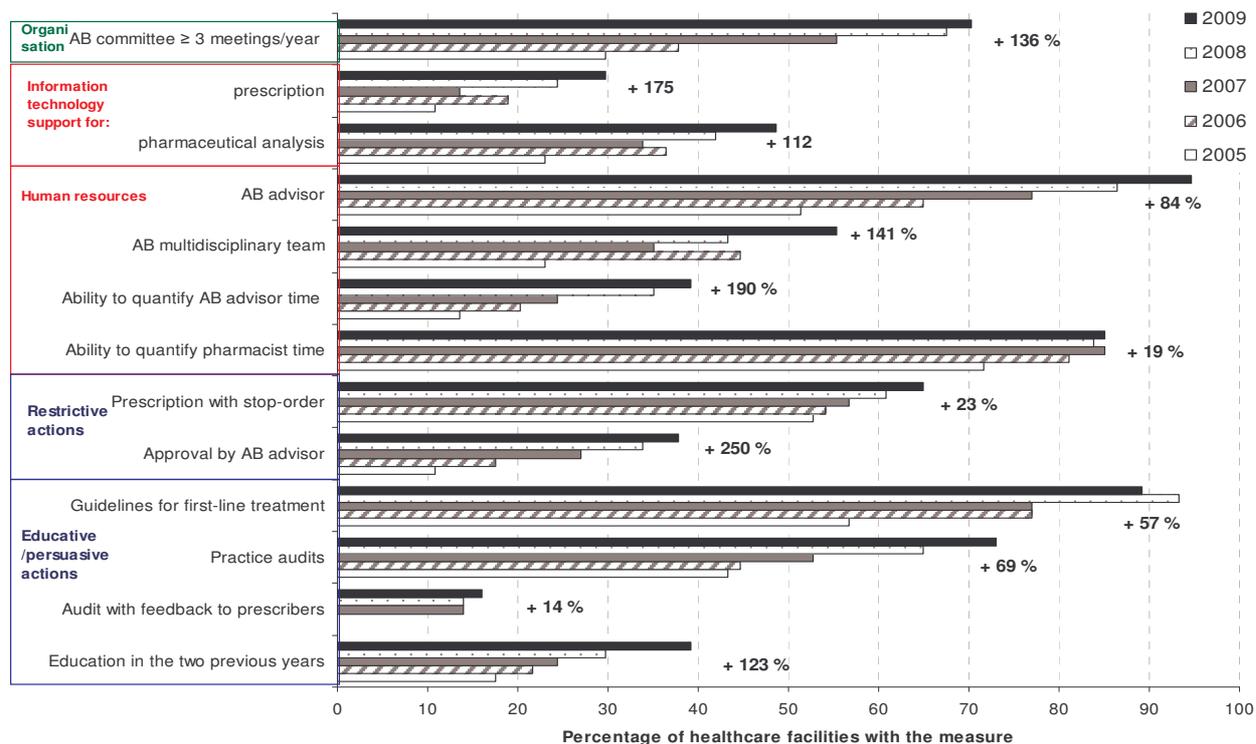
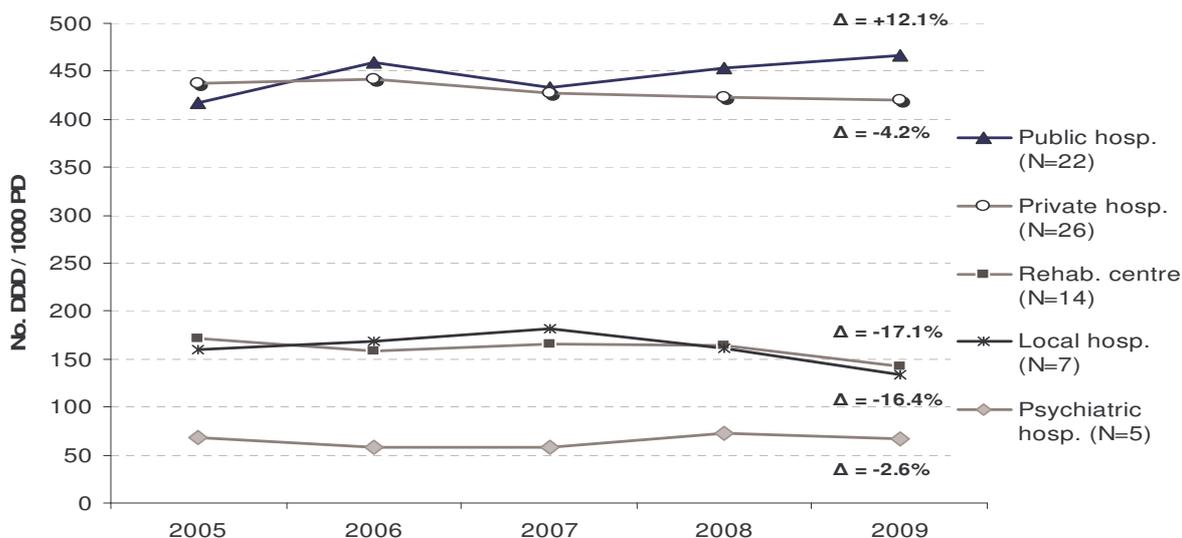


Figure 2: Trends in total antibiotic consumption in no. DDD/1000 PD, 2005-2009 in 74 hospitals, south-west of France



Δ = evolution between 2005 and 2009 ; hosp.: hospital; Rehab.: Rehabilitation

Figure 3: Trends in fluoroquinolones consumption in no. DDD/1000 PD, 2005-2009 in 74 hospitals, south-west of France

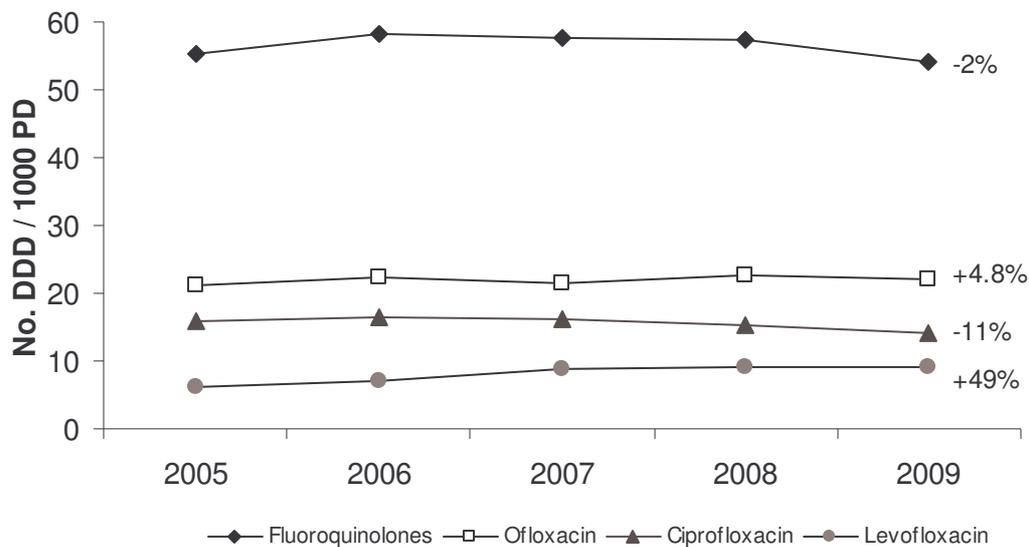


Figure 4: Trends in third and fourth generation cephalosporins (3rd-4th GC) consumption in no. DDD/1000 PD, 2005-2009 in 74 hospitals, south-west of France

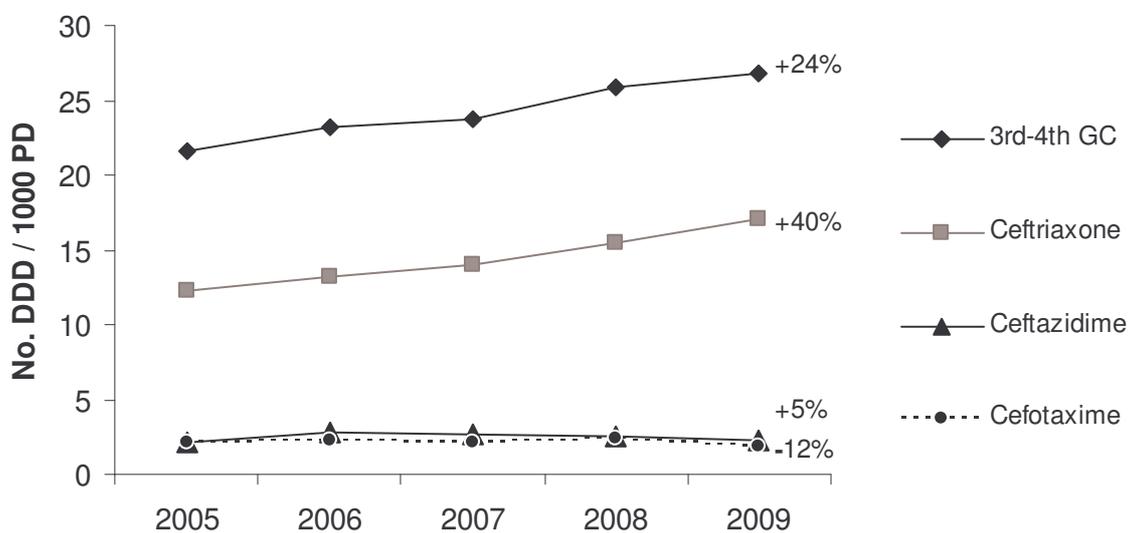


Table 1: Trends in antibiotic consumption between 2005 and 2009 according to hospital type and ABS measures in place in preceding years, expressed as a percentage of evolution of the number of DDD/ 1000 PD (N=74).

	All anti-biotics	p*	Fluoro-quinolones**	p*	3 rd – 4 th GC	p*	Broad spectrum AB***	p*
Hospital type								
Public hospitals (N=22)	+7.9		+7.9		+59.5		+9.9	
Private hospitals (N=26)	+0.7		+8.6		+14.3		+9.0	
Rehabilitation centres (N=14)	-1.5		-12.9		+67.1		+2.2	
Psychiatric hospitals (N=5)	+70.4		+88.3		+63.3		+116.4	
Local hospitals (N=7)	-15.1	0.15	-6.1	0.16	-11.5	0.03	+12.3	0.09
ABS measures								
Antibiotic committee holding > or = 3 meetings/year								
Yes (N=55)	+3.1		+6.4		+41.4		+18.9	
No (N=19)	+12.8	0.08	+13.8	0.42	+30.5	0.85	+5.9	0.70
Prescription support with stop-orders								
Yes (N=56)	+2.5		+2.8		+43.9		+8.6	
No (N=18)	+15.2	0.61	+25.5	0.35	+22.0	0.52	+37.4	0.05
IT support for pharmaceutical analysis or prescription								
Yes (N=39)	+0.7		+0.3		+35.9		+6.2	
No (N=35)	+11.0	0.80	+17.3	0.53	+41.6	0.20	+26.0	0.12
Educational activities								
Yes (N=40)	-4.0		-3.3		+37.9		+10.1	
No (N=34)	+16.9	0.27	+22.0	0.03	+39.4	0.47	+22.0	0.66
Practice audits								
Yes (N=60)	-1.9		+0.7		+31.9		+9.5	
No (N=14)	+37.7	0.06	+40.8	0.14	+67.4	0.13	+41.7	0.42
Time spent by the pharmacist (for at least 2 years)								
> or = median (N=46)	-0.3		+4.3		+40.3		+14.6	
< median or no data (N=28)	+15.3	0.73	+15.0	0.60	+35.9	0.28	+17.2	0.22
Time spent by the antibiotic advisor (for at least 2 years)								
> or = median (N=19)	-2.1		-5.2		+74.2		+11.0	
< median or no data (N=55)	+8.3	0.76	+13.0	0.42	+26.3	0.06	+17.1	0.50

* non parametric tests (Wilcoxon or Kruskal-Wallis)

** Fluoroquinolones except norfloxacin

*** Broad spectrum AB: proportion of 3rd-4th GC, carbapenems, fluoroquinolones and glycopeptides among total antibiotic consumption

Table 2: Antibiotic stewardship measures associated with a decrease in total antibiotic use and in fluoroquinolones (except norfloxacin) use between 2005 and 2009 (multivariate logistic regression controlled for hospital type).

Antibiotic stewardship measure	Decrease in total antibiotic use		Decrease in fluoroquinolones use	
	OR [IC 95]	p	OR [IC 95]	p
Practices audits	6.1 [1.2 – 32.4]	0.03		
Time devoted by the AB advisor			5.7 [1.4-22.9]	0.01

Prudent use of antimicrobial agents and control of antimicrobial resistance in human medicine in the European Union: achievements and challenges in the implementation of Council Recommendation 2002/77/EC based on Member States' reports.

Catherine Dumartin¹, Nabil Safrany², Maarit Kokki^{2*}, Dominique L. Monnet³, Paolo Guglielmetti²

1. Université Bordeaux II and CCLIN Sud-Ouest, Bordeaux, France
2. European Commission, DG Sanco, Unit C3 - Health threats, Luxembourg
3. Scientific Advice Unit, European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden

*Current affiliation: European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden.

Corresponding author:

Catherine Dumartin, CCLIN Sud-Ouest, CHU Pellegrin, 33076 Bordeaux, France.
catherine.dumartin@chu-bordeaux.fr

Word count: 3184

Abstract (198 words)

In 2008, the European Commission performed a survey to assess the level of implementation of the Council Recommendation on prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). Twenty-eight countries completed a self-assessment questionnaire gathering information on national strategies, action plans, organisation and measures in place to promote prudent use of antimicrobial agents and to prevent and control antimicrobial resistance (AMR). Most countries had implemented a broad range of activities; however, further progress could be made in adopting national strategies and action plans, and organising appropriate intersectoral coordination mechanisms. Representatives from nursing homes and from patient groups should be involved in developing and implementing these activities. Further work is needed to improve awareness and education about prudent use of antimicrobials and AMR among healthcare professionals and the public, to foster evaluation and the use of indicators to monitor effectiveness of measures implemented, to bring this information to policy makers and to strengthen EU actions and cooperation at EU level. The European Commission, together with the Member States, is promoting the enforcement of measures listed in the Council Recommendations on prudent use of antimicrobial agents in human medicine, and on patient safety, including prevention and control of healthcare-associated infections.

Key-words: antimicrobial resistance, antimicrobial use, surveillance, policies, Europe

Background

Antimicrobial resistance (AMR) has become a worrying public health problem as new, multidrug-resistant microorganisms constantly emerge and spread while at the same time few new antimicrobial agents are being developed. The European Centre for Disease Prevention and Control estimated that, each year in Europe, about 25 000 patients die from an infection due to a multidrug-resistant bacterium. Taking into account healthcare expenses and productivity losses, these infections could cost at least 1.5 billion Euros each year [1]. In 2001, the European Council adopted a Recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC) to tackle this problem [2, 3]. Through this Recommendation, EU Member States committed themselves to implement strategies comprising measures on surveillance of AMR, rational use of antimicrobial agents, control and preventive measures, education and training of health professionals, awareness raising, and research. In each country, an inter-sectoral coordinating mechanism (ICM) should ensure the implementation of these comprehensive strategies and should coordinate activities and exchange information with the Commission and with other EU Member States. The Recommendation further calls upon EU Member States and the European Commission to regularly report on the implementation of these strategies. This was further enforced in 2008 with Council conclusions emphasising the importance of implementing all aspects of the Recommendation [4]. A first report on the implementation of the Recommendation, issued in 2005, had shown wide variation among EU Member States [5, 6]. The main gaps were: 1) absence of national strategy and action plan in some countries; 2) lack of ICM with an appropriate mandate and means; 3) shortcomings in the use of surveillance data by healthcare professionals and policy makers; 4) the need for improving collaboration between human health and animal health sectors on AMR and antibiotic use. The report also underscored that self-medication was still a problem in many Member States, and that infection control measures needed to be strengthened to halt the spread of resistant bacteria. This first report highlighted the benefit of a European coordinated action and Europe-wide exchange of best practices. Thus, the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), established

in 2005, gave high priority to the problem of AMR and healthcare-associated infections. An action plan was prepared, including activities on surveillance, scientific advice, communication, training, promotion of exchange on best practices, evaluation, and tailored discussions during country visits [7].

In 2008, surveillance data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) showed that AMR was still a growing problem in Europe. Even if some countries reported stabilizing or decreasing figures, meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) proportions in invasive *S. aureus* infections remained a significant problem. Furthermore, increasing proportions of antimicrobial resistance among enterococci, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were worrying [8, 9]. In addition, antibiotic use in outpatients increased in some Member States, whereas it decreased in others following implementation of successful strategies [9-11].

There is a need to regularly monitor implementation of the Recommendation and to assess its impact across the EU. Therefore, in order to have a fresh overview of achievements and areas needing further work to control AMR, the Commission carried out a survey aimed at describing and analysing national strategies, action plans and organisational structures implemented by Member States to follow Council Recommendation on prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). This survey took place few months before the Council adopted a Recommendation on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections in June 2009 [12]. This article presents the main findings from this survey and discusses possible areas for future work. It develops the information presented in the Report from the Commission to the Council, adopted in April 2010, and on the Commission staff working paper comprising the detailed information from the EU Member States [13, 14].

Methods

A questionnaire was developed based on the one sent by the Commission in 2003 to collect data for the first report. This new questionnaire took into account findings from the first report as well as suggestions from a large number of EU experts, e.g. project leaders of EU funded projects on AMR, antimicrobial consumption and healthcare-associated infections, experts from ECDC and from relevant networks. EU Member States were asked to report on their strategies to contain AMR and how its implementation was organised, as well as on their strategies to promote prudent use of antimicrobials. The areas of interest were surveillance, control and preventive measures, educational activities, and actions aimed at raising public awareness. The questionnaire placed a strong emphasis on the use of indicators to follow-up the implementation of the action plan and its impact.

The European Commission (Directorate General for Health & Consumers, Health Threats Unit) sent the questionnaire to the health attachés of Member States and EEA/EFTA countries. ECDC's National Antimicrobial Resistance Focal Points of Member States and EEA/EFTA countries received the same questionnaire for information purposes. The Commission collected the questionnaires and analysed the information collected.

Results

Participants

The Commission received 27 responses from EU Member States and one from an EEA/EFTA country (Norway). The United Kingdom (UK) stated that there were regional differences and sent back four questionnaires (England, Northern Ireland, Scotland, and Wales).

Most countries had implemented a broad range of actions to fulfill the requirements set out in Council Recommendation 2002/77/EC (Figure 1).

National strategies, action plans, and Intersectoral Coordinating Mechanism (ICM)

Most countries had, or were in the process of developing a national strategy to contain the problem of antimicrobial resistance, translated into an action plan (Figure 1). However, four Member States did not report having a national strategy and an action plan, nor did they indicate that they were preparing one. In general, existing action plans covered all, or most of all, the topics mentioned in the Recommendation (surveillance of AMR, surveillance of antimicrobial use, prudent use of antimicrobial agents, detection and control of outbreaks, prevention policy, education and training of health professionals, general public information, and research). In some countries, some of the topics were not included in the action plan to contain antimicrobial resistance, but were addressed through other public health action plans.

An ICM was in place in 19 countries and in preparation in seven countries. Half of the 22 existing ICMs (taking into account four ICMs in the UK) had been set up since 2005 (Figure 2). In 18 out of 19 countries, existing ICMs were truly intersectoral, with established links with veterinary and animal health sectors (Figure 3). Nurses and representatives from long-term care institutions, such as nursing homes and homes for elderly, were involved in less than half of the ICMs. Patient groups were involved in the work of only few ICM. The status of most of the ICMs was well defined, either by governmental decision for eleven ICMs or by regulation for six. A written mandate existed for 14 out of 22 ICMs suggesting that the ICMs had clear responsibilities and power.

Surveillance systems on antimicrobial resistance (AMR) and on prescription and use of antimicrobial agents

All countries but one participated in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) and all participated in the European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) project. An additional, national system existed in 24 countries for surveillance of AMR and in 17 countries for surveillance of antimicrobial use. However, AMR surveillance was governmental and continuous only in 8 countries and a national system for external quality assurance of antimicrobial susceptibility testing had been implemented only in 15 countries. Links with veterinary surveillance for AMR existed only in 16 countries among 28 respondents. Seven countries and Wales reported that resistance data could be linked to consumption data on a continuous basis.

Control and preventive measures regarding antimicrobial use and infection control

Appropriate use of antimicrobial agents

In 2008, less than half of the respondents (11) claimed that no antibiotic was sold without prescription, which is in line with European and national legislation; in other countries sales

of antibiotics without prescription were estimated to be marginal (<1%). Nine countries responded that sales of systemic antimicrobial agents without prescription were assumed to represent a potential source of misuse (estimated percentage of antibiotics sold without prescription between 1 and 15 percent or more).

Guidelines on appropriate use of antimicrobials

National scientific guidelines on appropriate use of antimicrobial agents were available in 22 countries and the UK except Wales. Public health authorities had endorsed them in most countries (16 countries, and the UK except Wales). Guidelines covered the most common infections in the community, such as community acquired pneumonia, otitis media, sinusitis, tonsillopharyngitis, bronchitis, and urinary tract infection. It was still rare to assess the compliance of prescribers with national guidelines, as well as the impact of guidance on prescription practices. However, five countries and Scotland reported assessments regarding the treatment of community-acquired pneumonia. National guidelines for hospital care were reported by 18 countries and Scotland (endorsed by health authorities in 10 countries and Scotland). Compliance with these guidelines had been assessed in eight countries and Scotland.

Hospital hygiene and infection control

All but two responding countries had guidelines for hand hygiene, and a national programme for hospital hygiene and infection control was in place in 22 countries. Guidelines for prevention and control of healthcare associated infections were available in 24 countries but were half as frequent for nursing homes as for hospitals. Prevention and control of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was the most common issue addressed in guidelines (Figure 4).

Infection control committees were mandatory in hospitals in 20 countries; they were mandatory in nursing homes in only three countries. There were legal requirements or national recommendations for the number of infection control nurses needed in hospitals in more than half of the respondent countries (15 countries and Wales). Such requirement or recommendation did not exist for nursing homes in any country.

Twenty-three countries had regional or national networks for surveillance of healthcare-associated infections, mainly bloodstream infections.

The impact of the required hygiene and infection control measures on the incidence of hospital acquired infections had been assessed in 14 countries and in Scotland and Wales.

Education and training of health professionals and information to public

Healthcare professionals received an undergraduate training on issues related to antimicrobial resistance in almost all countries (26/28). Non-sponsored continuous education was required in 15/28 countries.

In 2006/2007, 17 countries had launched public awareness raising campaigns. Topics addressed were vaccination programmes, importance of personal hygiene, and prudent use of antimicrobials. At the same time, existing knowledge or public attitudes towards antimicrobial resistance, use of antimicrobial agents, or the role of different prevention measures for infection control had been measured through surveys in 13 countries.

Evaluation of national activities

This survey had a special emphasis on the use of indicators to assess the impact of the strategy and to monitor the situation regarding antimicrobial resistance and antibiotic use. Twelve countries indicated that they had several types of indicators in place or under preparation to assess the impact of their national strategy (Figure 1). These indicators were:

- a) Outcome indicators: for antimicrobial resistance, antimicrobial use or prescription, and healthcare-associated infections.
- b) Structure and process indicators: volume of alcohol gel used, implementation of antibiotic management teams, of educational tools, guidelines, evaluation of compliance to guidelines, implementation of surveillance, of expert group, of reference laboratories, control of drug sales, updated information on websites, number of research projects, of continuous medical education activities.

Countries were asked to report figures for selected indicators at the time of the first survey, in 2003, and at the time of the current survey. Twenty-two countries and Wales gave information on indicators, more often for the current situation than for the situation five years before. The most frequently used indicators related to antimicrobial resistance (Figure 5). Data on antimicrobial resistance and antimicrobial consumption were mostly those collected through EARSS and ESAC projects.

Discussion and perspectives

Although the EU should ensure a high level of human health protection through all its policies and activities, these actions shall respect the responsibilities of the Member States for defining their national health policies and for organising and delivering health services and medical care. As such, the way Member States implement Council Recommendation 2002/77/EC may vary widely according to the actual burden of the problem, political commitment, and citizens' awareness. Therefore, this follow-up survey performed by the Commission allows countries to make comparisons and highlights those areas where further work in Member States and at European level is needed to fully comply with the Recommendation.

Overall, significant progress has been achieved in Member States since publication of the first report in 2005. This is true, in particular, for implementation of the structures and organisation of work in place to combat AMR, illustrating the commitment of most European countries [5, 6]. More countries reported having an action plan in 2008 (16/28) compared to 2003 (9/28). The status of the ICMs now seems to be better defined, which is important to ensure that the ICMs are able to complete the essential task of coordinating implementation of the action plan. Some ICMs were established quite recently, suggesting that an evolution of the former structure of the ICM, or that a new structure was needed to better meet the requirements of the Recommendation. Involvement of patient groups is still rare (five countries in 2008 versus three in 2003). This could, however, be fostered with the recent Council Recommendation on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections, that pledges for information and empowerment of patients on issues related to safe care [12].

Evaluation and surveillance are crucial to assess the actual burden of AMR and to measure the impact of actions taken to control AMR and improve antibiotic prescribing practices [15]. In the EU, surveillance systems were already well developed in 2003 and this was the same in 2008. Progress was made in the collection of more detailed data on antimicrobial use, split by

indication or by hospital ward. However, there is room for improvement, Sustainable support from Governments for AMR surveillance is needed, in particular in those countries, where surveillance relies on research projects or scientific societies. Other areas where further work is needed are the development of national external quality assurance systems for susceptibility testing in laboratories to ensure the reliability of antimicrobial susceptibility results, availability of appropriate information technology systems to obtain relevant and detailed enough surveillance data for professionals and policy makers, and provision of national reports on AMR and antimicrobial use. At the European level, harmonisation of surveillance methods and increase in coverage in some countries would improve the quality and representativeness of surveillance systems for AMR and antimicrobial use [8, 10]. Evaluation of actions and provision of relevant indicators to policy makers, professionals, and citizens are important triggers for improvement and should be fostered. ECDC is currently working to develop structure and process indicators that should lead to guidance for the implementation of relevant indicators allowing, besides local and national monitoring, benchmarking between countries [7, 12].

There still is room for improvement of awareness of health professionals and the general public about prudent use of antimicrobials and AMR. It is striking that those countries that reported, in 2003, that antimicrobials sold without prescription could be a source of inappropriate use still faced this problem in 2008. Studies on the socio-cultural factors that affect use of antibiotics could help to tailor awareness campaigns in order to decrease this source of potential misuse [16]. Sharing experience and provision, at the European level, of educational tools based on evidence from the literature are also helpful, in particular material targeting healthcare workers [17]. Each year on 18 November, European Antibiotic Awareness Day, is a European health initiative coordinated by ECDC in close collaboration with the Commission, that acts as a strong incentive for countries to set up national activities to increase awareness about prudent use of antibiotics [18]. Educational actions, included in a multi-faceted programme, have a positive impact on antibiotic use and should be encouraged and assessed [19, 20].

Infection control measures are, together with prudent use of antibiotics, key to control and prevent AMR. In 2008, most countries had a national strategy and guidelines on hand hygiene; however, few countries were using indicators and had assessed the impact on infection rates. Enforcing requirements for infection control in hospitals could improve the situation. In addition, addressing nursing homes in national programmes is warranted as these institutions play an important role in the development and transmission of AMR.

The comparability of answers of this present survey can be hampered in two ways. Firstly, this survey was a self-assessment exercise by the countries themselves rather than an external evaluation and the survey did not attempt to collect and analyse the documents describing national activities to validate answers. Secondly, some questions left room for variable interpretations. This survey was not designed to assess the level of quality and effectiveness of reported activities. In addition, there might be differences in the way countries answered the question for the first assessment in 2003 and this second assessment in 2008. Nevertheless, survey results provide a picture of the state of implementation of the Council Recommendation as reported by countries and identifies the areas in which greater focus and further measures are needed. This self-assessment questionnaire may represent a tool for future self-evaluation in the participating countries.

In conclusion, this survey by the Commission showed improvements achieved in the fight against AMR in EU Member States [5, 6, 21] and revealed areas where further work at national and at the European level is needed. This notably includes:

- Improving the enforcement of the Council Recommendation by Member States;
- Fostering monitoring and evaluation at Member State level;
- Improving awareness and education of healthcare professionals and the general public at Member State level;
- Strengthening EU actions and cooperation at EU level .

Due to the financial crisis, we need an even stronger political commitment for public health as it is crucial to invest on the most effective and appropriate actions [22]. The Commission will continue to take initiatives and to promote reflection and research to ensure prudent use of antimicrobials as well as control and prevention of AMR, with the support of ECDC, other relevant EU agencies - in particular, the European Medicines Agency (EMA) and the European Food Safety Authority (EFSA) -, and EU presidencies [23].

Follow-up actions

Since adoption of this report, the European Commission, with the support of ECDC, has already launched and contributed to a series of follow-up initiatives. The Commission notably published in 2010 an EU-wide Eurobarometer survey on antimicrobial resistance [24] with the objective to better assess the level of awareness on AMR within the EU. In addition, the Commission services published, in November 2009, a working paper gathering perspectives of coordinated activities to address AMR in all sectors [23]. The objective of this working paper is to promote a comprehensive approach towards AMR to ensure an efficient cooperation between the different services and sectors concerned by this threat.

Since AMR is a global issue and following an initiative of the Swedish EU Presidency calling for international collaboration, a Trans Atlantic Task Force on Antimicrobial Resistance was established in 2009 to optimise cooperation between the EU and the United States [25].

Finally, the Council Recommendation on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections, should also contribute in further promoting a coordinated approach of AMR prevention, infection control and patient safety [12]. To foster the implementation of most effective measures, ECDC and the Commission support exchange of experiences on best practices, success stories, difficulties and drawbacks, through a network of national focal points as well as by regular country visits upon invitation of Member States. In addition, on-going activities aiming at setting up indicators on AMR, on healthcare-associated infections, and on patient safety, will allow better monitoring of the effectiveness of measures at the national and the local level. Collecting and analysing data on indicators is a key issue to better steer policies and to provide relevant information to professionals and citizens [7, 12, 23].

Acknowledgements

The authors wish to thank the EU Member States Health Attachés and National Antimicrobial Resistance Focal Points for their invaluable contribution to the survey.

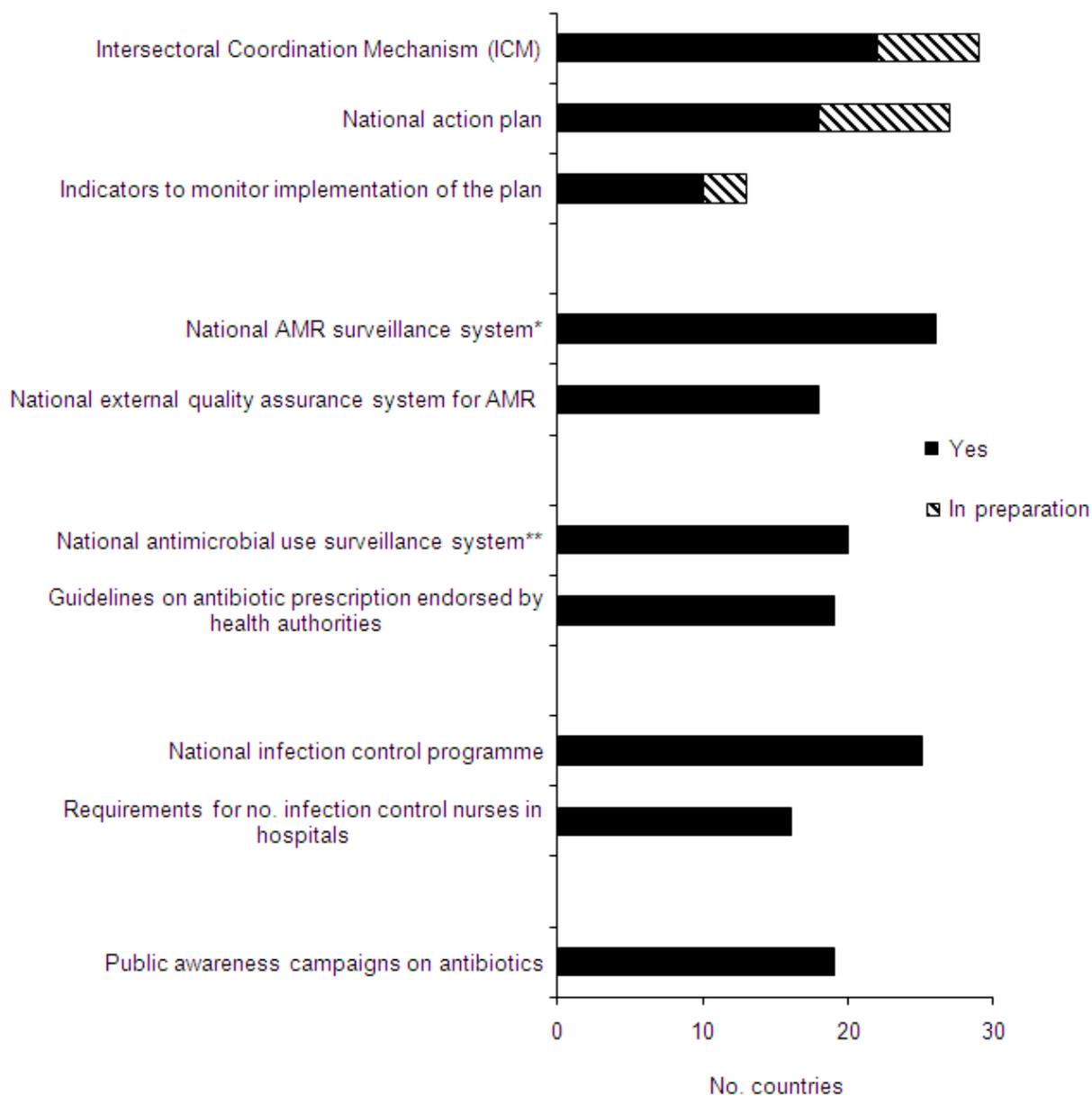
References

1. ECDC/EMEA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control & London, European Medicines Agency, 2009. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf (accessed 2 August 2010)
2. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). Official Journal of the European Communities 2002; L34/13:5.2.2002. Available from: http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oj/dat/2002/l_034/l_03420020205en00130016.pdf (accessed 2 August 2010).
3. Bronzwaer S, Lönnroth A, Haigh R. The European Community Strategy Against Antimicrobial Resistance. Euro Surveill. 2004;9(1):pii=441. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=441>
4. Council Conclusions on Antimicrobial Resistance (AMR). 2876th Employment, social policy, health and consumer affairs Council meeting. Luxembourg, 10 June 2008. Available from: http://www.consilium.europa.eu/ueDocs/cms_Data/docs/pressData/en/lsa/101035.pdf (accessed 2 August 2010)
5. Werner G, Bronzwaer S. Ensuring prudent use of antimicrobials in human medicine in the European Union, 2005. Euro Surveill. 2007;12(1):pii=677. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=677>
6. Report from the Commission to the Council on basis of member states' reports on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. COM (2005) 0684. Brussels: Commission of the European Communities; 22 December 2005. Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/mic_res/com684_en.pdf (accessed 2 August 2010)
7. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Strategic multi-annual programme 2007–2013. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/aboutus/Key%20Documents/07-13_KD_Strategic_multiannual_programme.pdf (accessed 2 August 2010)
8. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report, 2008. Available from: http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf (accessed 2 August 2010)
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological report on communicable diseases in Europe 2009. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0910_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf (accessed 2 August 2010)
10. European Surveillance of Antimicrobial Consumption. ESAC yearbook 2008. Available from: http://www.esac.ua.ac.be/download.aspx?c=*ESAC2&n=50036&ct=50033&e=50420 (accessed 2 August 2010)
11. Muller A, Coene S, Monnet DL, Goossens H, the ESAC Project group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in

- Europe, 1998-2005. *Euro Surveill.* 2007;12(10):E071011.1. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3284> (accessed 2 August 2010)
12. Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections (2009/C 151/01). *Official Journal of the European Union*, 3.7.2009. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:EN:PDF> (accessed 2 August 2010)
 13. Second report from the Commission to the Council on the basis of Member States' reports on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. Available from: http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/amr_report2_en.pdf (accessed 2 August 2010).
 14. Commission staff working document, accompanying document to the second report from the Commission to the Council on the basis of Member States' reports on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. Available from: http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/cswd_technicalannex_en.pdf (accessed 2 August 2010).
 15. Monnet DL, Kristinsson KG. Turning the tide of antimicrobial resistance: Europe shows the way. *Euro Surveill.* 2008;13(46):pii=19039. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19039>
 16. Deschepper R, Grigoryan L, Lundborg CS, Hofstede G, Cohen J, Kelen GV, Deliens L, Haaijer-Ruskamp FM. Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe? *BMC Health Serv Res.* 2008;8:123.
 17. Public awareness campaigns on the prudent use of antibiotics. Synthesis of the European Workshop, November 6-7, 2008. Paris: Ministère de la Santé et des Sports, 2009. Available from: http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Livre_blanche_Ministere.pdf (accessed 2 August 2010)
 18. Earnshaw S, Monnet DL, Duncan B, O'Toole J, Ekdahl K, Goossens H, et al. European Antibiotic Awareness Day, 2008 - the first Europe-wide public information campaign on prudent antibiotic use: methods and survey of activities in participating countries. *Euro Surveill.* 2009 Jul 30;14(30):19280. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19280> (accessed 2 August 2010)
 19. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle PY, Watier L, Guillemot D. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med.* 2009 Jun 2;6(6):e1000084. doi:10.1371/journal.pmed.1000084.
 20. Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S, on behalf of the CHAMP consortium. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(1):17-31.
 21. Therre H. National policies for preventing antimicrobial resistance - the situation in 17 European countries in late 2000. *Euro Surveill.* 2001;6(1):pii=227. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=227>

22. Allerberger F, Gareis R, Jindrák V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7(10):1175-83.
23. European Commission. Staff working paper of the services of the Commission on antimicrobial resistance, November 2009. Available from: http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/salmonella/antimicrobial_resistance.pdf (accessed 2 August 2010).
24. Special Eurobarometer 338. Antimicrobial resistance. April 2010. Available from: http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/ebs_338_en.pdf (accessed 2 August 2010)
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Trans Atlantic Task Force on Antimicrobial Resistance – TATFAR. Available from : <http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/TATFAR/Pages/index.aspx> (accessed 2 August 2010)

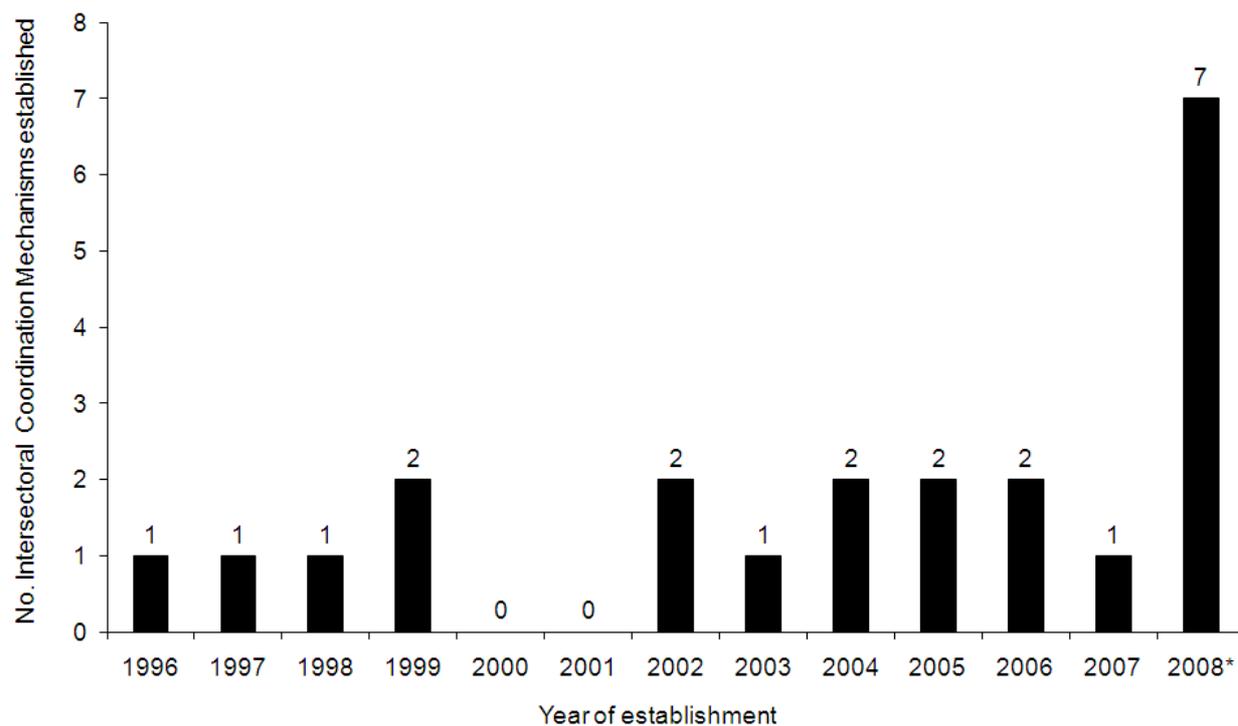
Figure 1. Implementation of measures for prudent use of antimicrobials and antimicrobial resistance (AMR) control in European countries in 2008 (based on 31 responses, including four responses for the UK)



* In addition to participation in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)

**In addition to participation in the European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) project

Figure 2. Number of Intersectoral Coordinating Mechanisms (ICMs) established in EU Member States each year, 1996-2008 (based on 22 responses including four responses for the UK)



*Includes individual responses from Northern Ireland, Scotland and Wales

Figure 3. Composition of the Intersectoral Coordination Mechanism (ICM) (based on 22 responses, including four responses for the UK) and of ICM working parties (based on 15 responses, including four responses for the UK)

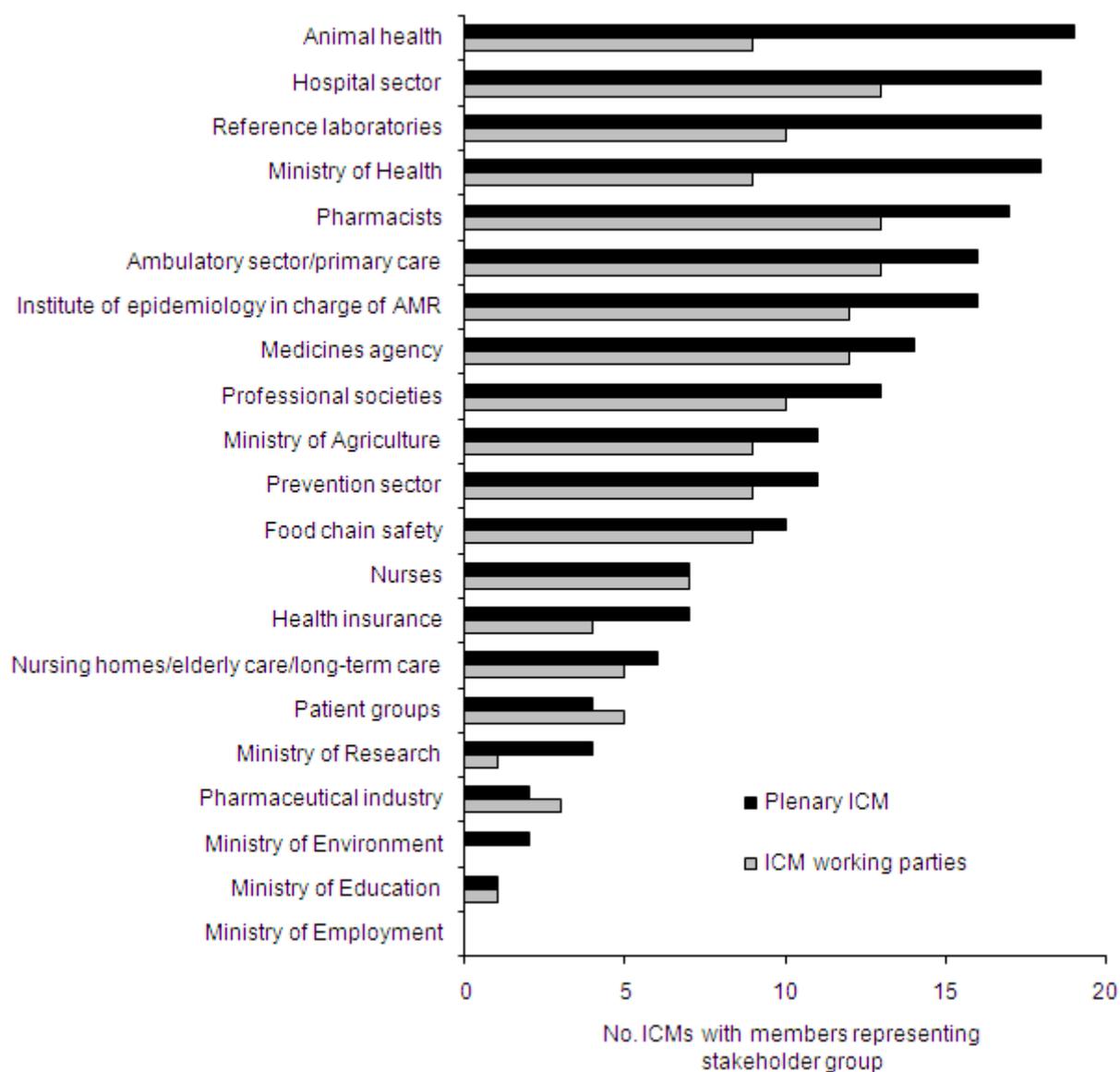


Figure 4. Number of countries with guidelines for prevention and control of healthcare-associated infections and multidrug resistant microorganisms in hospitals and nursing homes (based on 27 responses, including four responses for the UK)

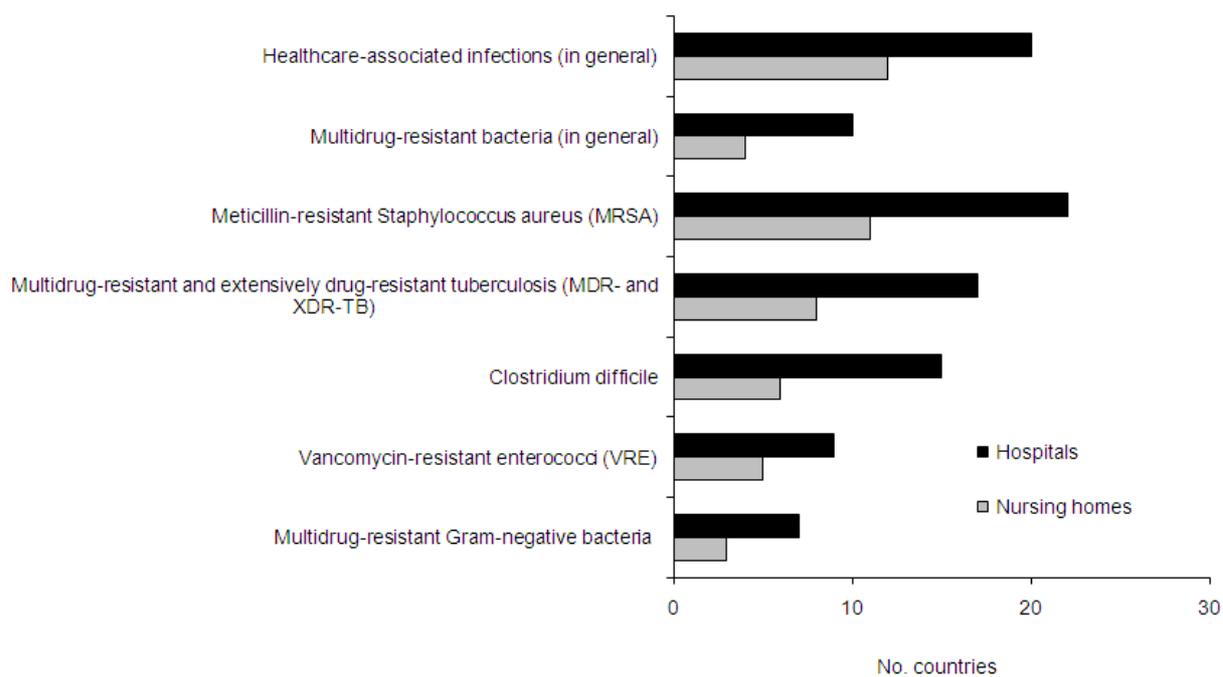
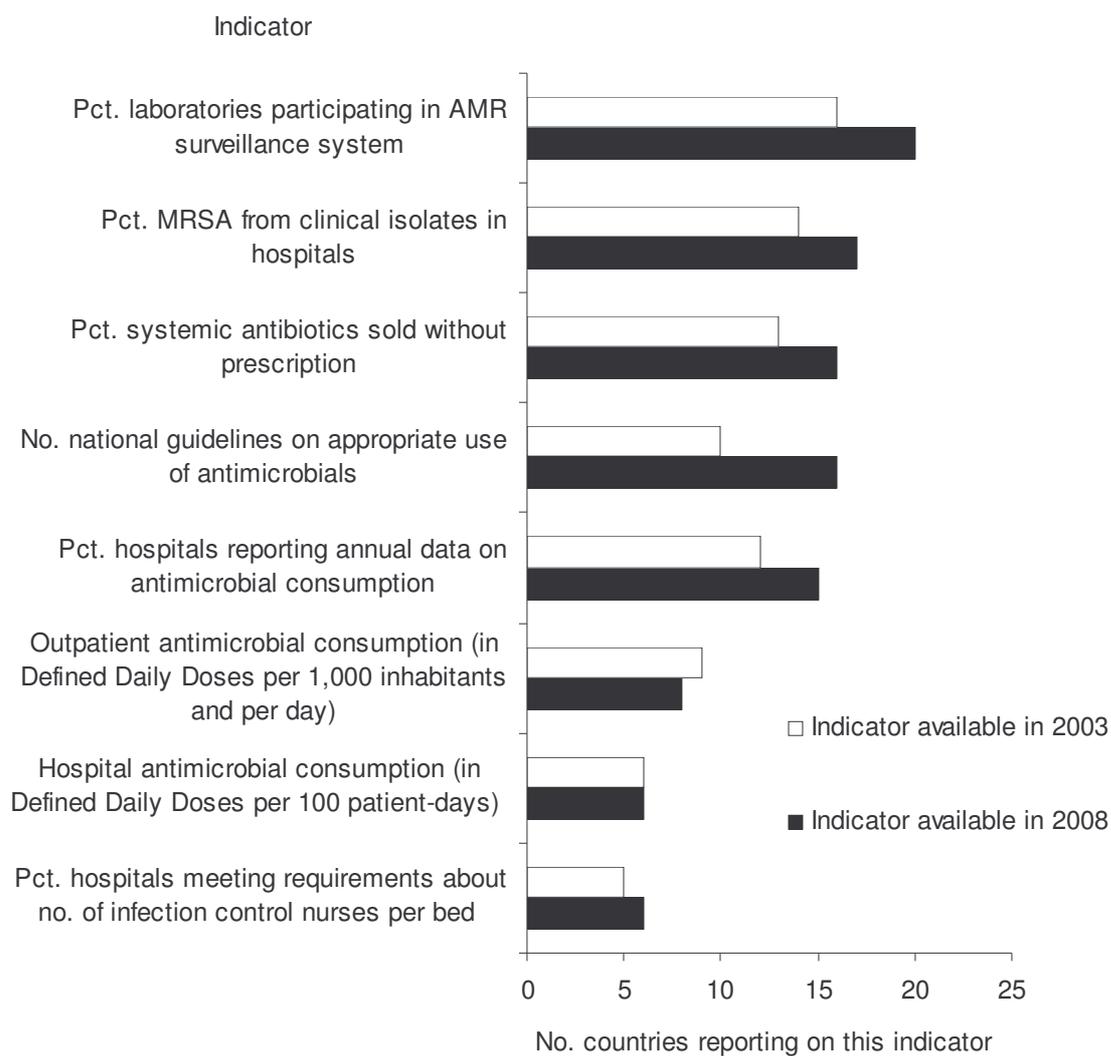


Figure 5. Number of countries that reported data on various indicators listed in the questionnaire for 2003 and for 2008.



Legal framework on the prudent use of antibiotics and antimicrobial resistance control in 12 European countries: common approaches and challenges

Catherine Dumartin,^{1,2*} Brice Amadéo,¹ Dominique-L. Monnet,³ Catherine Maurain,¹ *and participants in the survey***

¹Unité INSERM 657, Université Bordeaux 2, Bordeaux, France

²Southwest Regional Coordinating Centre for nosocomial infection control (CCLIN), Bordeaux, France .

³Scientific Advice Unit, European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden.

* corresponding author: Catherine Dumartin, Southwest CCLIN, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux, France.

Tel: + 33 5 56 79 60 58; fax: + 33 5 56 79 60 12.

catherine.dumartin@chu-bordeaux.fr

word count: 3067

Participants in the survey:

Austria - S. Metz-Gercek; Belgium - S. De Corte, H. Goossens; Denmark - U.S. Jensen; Germany - A. Barger; Ireland - S. Donlon, F. Fitzpatrick; Italy - S. Brusaferrò, A. Pantosti; Luxembourg - E. Heisbourg; Netherlands - I.C. Gyssens, T. Daha; Spain - J. Campos; Sweden - I. Riesenfeld-Örn; UK (England) - S. Wellsted.

Abstract (250 words)

Background: To tackle the growing problem of antimicrobial resistance (AMR), the European Council adopted in 2001 a recommendation on the prudent use of antimicrobial agents. Each country could implement it using appropriate tools, suiting its health system and epidemiological background.

Methods: The legal framework enforced in 12 countries was collected from national experts in 2009 by questionnaire and search on websites. A comparative analysis was performed to identify common approaches and discrepancies in policies for AMR control and antibiotic (AB) prudent use.

Results: A national action plan was formally supported by health authorities in six countries. National committees had been set up by regulation or ministerial decision in seven countries. Eight countries had enforced regulation regarding AMR surveillance, mainly for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Legal or regulatory requirements were more frequent for infection control than for AB prudent use in hospitals. Means of evaluation were more developed for the hospital sector than for the community. Four countries assessed the implementation of the national action plan and all but one issued national reports including indicators on AB use and /or on AMR. Countries with high level of AMR and AB use had a quite comprehensive system for assessment and public reporting, helpful to reinforce professionals' awareness and accountability.

Conclusions: This analysis brings knowledge on the regulatory tools to enforce a public health policy and the means devolved to assess its practical implementation. Considering the global dimension of the AMR problem, agreement on common principles for regulation and for assessment could be sought.

Key words: antibiotic – health policy – European Recommendation – antimicrobial resistance

Introduction

As antimicrobial resistance (AMR) emerged and spread in every country, initiatives have arisen at the European level since 1998,^{1,2} addressing both drivers of AMR, i.e. the inappropriate use of antibiotics (AB) and the spread of resistant bacteria. On such public health matters, no European legislative act can be imposed according to the treaty on the European Union (article 168, replacing former article 152) and the principles of subsidiarity. However, recommendations, considered as “soft law”, may be adopted when agreement has been reached on a health priority. The European strategy to tackle AMR consists in a comprehensive approach to promote surveillance, prevention, research and international cooperation.³ Research projects and surveillance networks were funded by the European Commission and the European Council adopted a recommendation in November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents (recommendation 2002/77/EC).⁴ Member States are responsible for taking actions to fulfil requirements of the recommendation, according to their healthcare system and depending on their assessment of the problem. Bearing in mind the fact that antimicrobial resistance ignores borders, cooperation, sharing of experience and agreement on common principles have been sought in spite of harmonization.^{5,6} Surveys were performed by the Commission two and seven years after the adoption of the recommendation to describe activities carried out by countries to meet the Recommendation requirements.⁷⁻⁹ They identified discrepancies in the level of institutional involvement and responsibilities and highlighted the needs for development of national strategies, efficient implementation of action plans and appropriate intersectoral mechanism to coordinate the national strategy. In their conclusions, the reports of these surveys advocated for increased monitoring and evaluation of activities and pledged for EU-wide exchange of best practice.

These surveys did not explore in depth the kind of legal framework supporting activities and the means developed by countries to monitor the practical and actual implementation of this framework. National policies may greatly differ as they are influenced by historical, social and cultural factors.¹⁰ In addition, their impact on outcomes will rely on the efficacy of the required measures and on the extent to which they are really enforced. Therefore, our survey was conducted to describe and analyze the legal framework for prudent use of antibiotics in European countries including the means developed to enforce it, to monitor its implementation and assess its impact on AB use and antimicrobial resistance. The knowledge of national features could help design more coordinated regulatory activities and evaluation projects, and thus strengthen the fight against antimicrobial resistance.

Methods

The study focused on 12 countries that were Members of the European Union in 2001 when the recommendation 2002/77/EC was adopted, and for which information on legal framework could be accessed in French, English, German, Spanish or Italian for understanding purposes.

A questionnaire, filled with preliminary information retrieved from national websites (Ministries of Health, public health institutes, medicine agencies) and publications, was electronically mailed to national experts, mainly those identified by ECDC as the National focal points on AMR in each country. They were asked to indicate whether or not national legal framework and guidance existed on identified topics matching the 2001 Council recommendation and to provide a copy of each text (or a link to a website). Legal framework would comprise any national legal text (law, executive order, circular, ministerial decision or recommendation) or a guidance or decision from a national agency or a public health institute. Topics listed in the questionnaire were: national strategy and action plan; national steering or advisory committees (corresponding to the intersectoral coordination mechanism defined in the recommendation 2002/77/EC); surveillance; prudent use of antibiotics; infection control in hospitals; and systems for assessment (authorities' inspections, accreditation projects, monitoring of indicators). Experts were also invited to report information on follow-up of the national plan implementation, and on national reports using indicators to monitor the situation.

For each country, characteristics of the legal framework were described: type of text (law, regulation, recommendation or guidelines), scope (hospital and/or primary care), date of issue and the authority responsible for its enforcement. Whenever available, means to enhance implementation were detailed: incentives for implementation, follow-up of indicators, health authorities' visits or inspection, penalties.

A multiple correspondence analysis was performed to assess associations between the characteristics of legal framework and the epidemiological background using information from the European antimicrobial resistance surveillance Network (percentage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 2002, retrieved from EARS-Net interactive database <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx>), ESAC (AB use in the community in 2002, retrieved from ESAC interactive database at <http://www.esac.ua.ac.be/>) and from the 2009 Eurobarometer on antibiotic use (percentage of the population that took antibiotics the year before the survey).¹¹ Countries were used as

illustrative variables in this analysis performed using SAS version 9.1 software (SAS Institute, USA).

Results

Main topics covered by a legal framework are listed in table 1. For the UK, data was collected from England.

National strategies, action plans and organisation

In 2009, six out of 12 countries had drawn up a national strategy and action plan to prevent AMR and promote prudent use of antibiotics endorsed by the Ministry of Health (or department of health) and, in Sweden, by the Government (strategy – including the action plan – adopted as a law). There was no formal strategy in the Netherlands but the terms of reference and the annual workplan of the national committee for antibiotic policies (SWAB) were considered as the strategy and the action plan supported by the Dutch Ministry of Health.

To coordinate the implementation of the national action plan – or to advise health authorities in countries without national action plans -, all but three countries had a national committee in place. These committees had been established by regulation in four countries and by formal decision from the Ministry of Health in three (Ireland, the Netherlands, and England) meaning clear responsibilities and means to coordinate activities.

The national strategy and the action plan also addressed healthcare-associated infections or had strong connection with this area in all countries. National strategies covered primary care and hospital care.

Legal framework for prudent use of AB and AMR control activities

The legal framework supporting the implementation of AMR prevention and control activities varied between countries (Table 1) and depending on the topic (Figure 1).

Regulations were enforced regarding mandatory reporting of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in eight countries: individual reporting in two countries with low levels of resistance (Denmark, Sweden), notification of clusters outside hospitals in the

Netherlands, and annual surveillance and/or reporting of MRSA rates for others (Belgium, France, Germany, Ireland, England). Mandatory reporting applied to extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Sweden and to glycopeptide-resistant Enterococci in Sweden, France, England. Authorities responsible for enforcement were Health authorities.

As for AB consumption surveillance, the national medicine agency in four countries had legislative duty to collect data on medicine use in general, from pharmaceutical companies or from pharmacies (Denmark). In Sweden, pharmacies, either private – under a new legislation – or state-owned, shall record information on drug dispensations allowing data management for public health purposes. Such systems allow, in theory, monitoring sales data in the community and in hospitals. But data on AB use were not yearly displayed by the national medicine agency in all countries. In Belgium, France and England, regulation enforced local monitoring of AB use by hospitals and, in Belgium and France, reporting to health authorities. Such a reporting was recommended in Ireland but was achieved only for acute care hospitals with appropriate computerized system.

Little legal framework was reported for prescribing best practices and organisation for prudent use of antibiotics. Health Insurance providers perform many activities in the community with possible regional differences, in the absence of legal background. These activities were: feedback on prescribing data to prescribers; public campaigns; and provision of educational material to prescribers or pharmacists. Actions for prudent use in hospitals were supported by regulation or recommendations from the national committee in six countries. Nationally endorsed guidelines for AB treatment were reported in Belgium (from the national committee BAPCOC), France (French health products safety agency, National Authority for Health), Sweden (national committee Strama), and the UK (National Institute for Clinical Excellence).

All countries had a legal framework (law, regulation or nationally agreed recommendation) on infection control in hospitals, requiring action plans and/or infection control committees and/or trained professionals (Figure 1).

Assessment systems and national reports

The means devoted by health authorities to assess the real level of implementation differed between countries and applied mainly to hospital care. Germany and Ireland enforced general laws about inspections of infection control measures by health authorities, with sanctions in case of non compliance. An assessment system for hospitals, including targeted

inspections and periodic report to health authorities on indicators regarding AMR rates, AB consumption and/or structures and process, had been set up by regulation in Belgium, France, Ireland, and England. Public disclosure of information on individual hospitals (indicators and/or findings from inspections) was enforced in France, Ireland, and England; in France, financial penalties may occur if indicators are not publicly displayed by hospitals (regulation enacted in 2010).

Reports on the strategy implementation, pointing out achievements and remaining challenges, had been issued in four out of six countries having a strategy supported by the Ministry of Health. In most countries, information on AMR and AB use was publicly available in periodic reports issued by the Ministry of Health or by the public health institute. In nine countries, trends in indicators on AMR and AB use were surveyed (Austria, Belgium, Denmark, France, Ireland, Italy, the Netherlands, Sweden, England), and two countries had issued a national report at least once (Germany, Spain). Process and structure indicators (SPI) in hospitals were available in Belgium (report on antimicrobial management teams) and in France (SPI on infection control and on antibiotic use).

Relations between legal framework characteristics, indicators and countries

The multiple correspondence analysis identified two main dimensions (Figure 2): the first one reflects the legal framework supporting topics included in the national strategy, the second is defined by the epidemiological background. A group of countries comprising Belgium, England, France and Ireland was associated with characteristics of strong legal framework (for the national strategy, surveillance systems) and assessment (regulation for assessment in hospitals, national report on implementation of action plans). Their position along the second axis was linked to the epidemiological situation. On the opposite are Denmark, the Netherlands and Germany, with poor legal framework and low levels of AB use and AMR. Luxembourg, Italy and Spain were associated with weak legal framework and rather high levels of AB use and AMR.

Discussion

This is, to our knowledge, the first study on the national legal frameworks, including the means to enhance its implementation, enforced to comply with the Council recommendation on prudent use of antimicrobial agents. Most previous surveys on AB prudent use consisted in self assessment of activities, whatever their background (voluntary or compulsory), at the national level or in a sample of hospitals. Their design did not enable to explore the role of

the legal framework in the discrepancies observed between countries and among hospitals in a same country.^{6,8-9,12-13} Thus, this survey brings additional information, illustrating administrative support and policy-makers' involvement in the supervision of national requirements implementation.

Different perspectives were adopted by countries when enacting legal or regulatory acts regarding antimicrobial resistance control and prudent use of antibiotics.

In Belgium, England and France, the legal framework was quite comprehensive, covering organisation, surveillance, hospital organisation and evaluation. Policies dealt with AMR control, prudent use of antibiotics and healthcare-associated infections and were steered by health authorities, with the expertise of advisory committees involving professionals. Ireland was quite comparable in its approach: recommendations from the national committee SARI covered the same topics and were made almost compulsory given the system developed for evaluation and reporting. Interestingly, these countries have long been known to have high levels of AMR and AB use and launched their national action plans in the early 2000s. These countries saw an improvement in AMR rates for *S. pneumoniae* (except Ireland) and *S. aureus*; AB consumption decreased in Belgium and France until recently.¹⁴⁻¹⁸ The major common characteristic of these countries in 2009 was that they had devoted means to the legal framework implementation and had built a system for assessment and reporting on the national action plan implementation and on indicators, allowing transparency towards patients and citizens.

In another group of countries: Denmark, the Netherlands, and Sweden, the national policy was initially supported by professionals with no need for ministerial enhancement. These countries experienced low levels of AMR and AB use, and structures for surveillance and expert groups had been in place without specific legal framework.¹⁹⁻²¹ Yet, an evolution was seen in Sweden from 2005, with the adoption of the national strategy as a law and reinforced regulation on hygiene in 2007, namely following national supervision programme that revealed gaps in the compliance with professional recommendations.²² This may illustrate the usefulness of appropriate legal background to efficiently monitor compliance and take actions. Interestingly, AB use seems to be stable in Sweden whereas it had slowly, but steadily, been increasing in recent years in Denmark and the Netherlands.^{18,19,22}

Other studied countries had no or recent strategy and, consequently, little legal framework on prudent use of AB. Nevertheless, many activities may be performed through research projects and under the auspices of regional authorities that have some autonomy to deal with

health issues. For instance, Austria led the European-funded project “Antibiotic strategies (ABS) international”.²³⁻²⁴ Germany, Italy and Spain harbour professional and regional initiatives,²⁵⁻²⁹ but a national overview of activities is lacking. In Germany, the national strategy was set up recently, and the national organisation and activities are evolving according to the strategy. In Luxembourg, the legal framework applies mainly to nosocomial infections, including antimicrobial resistance and antibiotic use in hospitals. These countries experienced various levels of AMR and AB use.¹⁸

The multiple correspondence analysis provided a graphic representation of the relationships between these groups of countries and characteristics of legal framework. It also illustrated peculiarities such as the trend towards more legal framework in Sweden and the diversity of situations encountered in countries that were not included in one of the two main groups described above.

Compared to infection control issues, prudent use of AB was less often supported by a legal framework. In fact, regulating prudent use of antibiotics could raise the issue of prescriber autonomy. However, for the sake of equal access to safe and best-quality care, the benefit of standardising AB use practices using evidence-based approach, involving clinicians, is widely accepted nowadays.³⁰ The main difficulty is to overcome barriers to full compliance with guidelines.³¹ Surveys in European hospitals showed major differences in policies and activities to improve antibiotic use and raised the need for the development of guidance for best practice, based on evidence, cost-effectiveness and applicability studies, and improvement in evaluation.^{6,12,32} Interestingly, in “ABS international” study, the self-reported score regarding antibiotic stewardship organisation in hospitals was much higher in Belgium (4.03), where binding regulation exist, than in other countries such as Austria (3.22), Italy (2.71) and Germany (2.61). Among Belgian hospitals, those not funded for the implementation of the regulation exhibited lower score than others.^{24-25,28,33-34} It seems that legal background together with incentives or other means for enforcement increase hospital managers’ and professionals’ commitment.

Our survey had two main limitations. Firstly, it focused on selected topics. For instance, regulation on antibiotic dispensation was excluded considering harmonized European legislation requiring that AB are “prescription-only medicines” (Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use). However, some countries acknowledged failures in the enforcement of this regulation, leading to high proportion of antibiotic use without prescription.³⁵⁻³⁶ Moreover, an exception to this European harmonization lies in the

UK where a status of “pharmacy medicine” was adopted in 2008 for azithromycin in specified indication. Thus, this issue would require more specific studies on the means devoted to legislation enforcement. Differences in reimbursement systems were not either assessed, although they have shown an impact on AB use.³⁷⁻³⁸ However, AB are less expensive nowadays and the role of differences in reimbursement and co-payment policies in AB use may be marginal compared to other legal features. At last, description of awareness campaigns was not part of this study although they are testimonies of the involvement of health authorities or of health insurance providers in prudent use of antibiotics. Interestingly, the most sustainable campaigns had been carried out for years in the UK, France, and Belgium³⁹ – countries with high health authorities and health insurance providers’ involvement, as shown in this survey.

Secondly, considering only the legal framework may underestimate nationally agreed activities that rely on professionals’ involvement. Yet, if most activities such as surveillance and feedback of data may be carried out by professionals and through research projects, their sustainability requires administrative support, above all in a tight budgetary situation.

In summary, although not exhaustive, this analysis of legal framework in 12 European countries highlighted common approaches and discrepancies in dealing with a shared public health problem for which European and international strategies were set up nearly a decade ago. Variations may be influenced by sociocultural and epidemiological factors, and by the perceived needs for political and administrative involvement to achieve full implementation of required activities. Considering the global dimension of the AMR problem, greater international collaboration and agreement on common principles should be sought, at least regarding to provide health authorities with appropriate tools to monitor the implementation of activities, assess results and tailor requirements to encountered difficulties, natural evolutions and emerging challenges. In a context of constrained resources, political accountability may be achieved more efficiently if there is a binding regulation supervised by health authorities.

Further work, involving regulators, professionals, and patients, is certainly needed to identify i) what would be the most effective requirements; ii) which of them should rely on professional guidance or on regulation; iii) what are the best means to enforce and monitor implementation of the regulation; and iv) what is the real impact of a legal framework on AB use and AMR trends. Public release of information on quality and safety is assumed to be a powerful trigger for improvement, and AMR control and AB prudent use should be considered in the more general context of patient safety including healthcare-associated

infections prevention, as recommended by the European Council.⁴⁰ Ability to exchange on strengths and weaknesses of national systems, through international meetings and experts networks managed by ECDC, the EU and WHO, will give opportunity for progress.

Funding: None.

Conflicts of interest: None to declare

Key points

- The legal frameworks enforced to implement the 2001 Council Recommendation on prudent use of antimicrobial agents vary among the 12 studied countries and depending on the topic.
- Legal or regulatory requirements are more frequent for infection control than for prudent use of antibiotics.
- National action plans and committees to coordinate activities had been set up in seven and eight countries respectively, and were planned in the others.
- As antimicrobial resistance tend to increase ignoring borders, common agreement on core legal framework should be sought
- Priority could be given to assessment of the real implementation of national action plans and evaluation of their impact, to provide relevant feedback to professionals, the general public and policy-makers and to better steer policies.

References

1. The Copenhagen Recommendations. Report from the Invitational EU Conference on The Microbial Threat Copenhagen, Denmark 9 - 10 September 1998. http://soaping.icecube.snowfall.se/strama/Kopenhamnsmotet_1998.pdf (accessed 4 November 2010).
2. Council resolution of 8 June 1999 on antibiotic resistance. A strategy against the microbial threat. (1999/C 195/01) <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:1999:195:0001:0003:EN:PDF> (accessed 4 November 2010)
3. Bronzwaer S, Lönnroth A, Haigh R. The European Community strategy against antimicrobial resistance. *Euro Surveill.* 2004;9:30-4. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=441>.
4. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). Official Journal of the European Communities 2002; L34/13:5.2.2002. Available from: http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oj/dat/2002/l_034/l_03420020205en00130016.pdf (accessed 4 November 2010).
5. MacPherson DW, Gushulak BD, Baine WB, et al. Population mobility, globalization, and antimicrobial drug resistance. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1727-32.

6. Allerberger F, Gareis R, Jindrák V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:1175-83.
7. Report from the Commission to the Council on basis of member states' reports on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. COM (2005) 0684. Brussels: Commission of the European Communities; 22 December 2005. Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/mic_res/com684_en.pdf (accessed 4 November 2010)
8. Werner G, Bronzwaer S. Ensuring prudent use of antimicrobials in human medicine in the European Union, 2005. *Euro Surveill* 2007;12(1). Available online: <http://www.eurosurveillance.org/em/v12n01/1201-225.asp>
9. Second report from the Commission to the Council on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. COM(2010) 141 final. SEC(2010)399 - 9 April 2010. Available from: http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/amr_report2_en.pdf (accessed 4 November 2010).
10. Cars O, Mölsted S, Melander A. Variation in antibiotics use in the European Union. *Lancet* 2001; 357:1851-3.
11. Antimicrobial resistance. Eurobarometer 72.5. Special Eurobarometer 338, 2010. http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/ebs_338_en.pdf (accessed 4 November 2010)
12. Bruce J, MacKenzie FM, Cookson B, et al. Antibiotic stewardship and consumption: findings from a pan-European hospital study. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:853-60.
13. Cizman M, Beovic B, Krcmery V, et al. Antibiotic policies in Central Eastern Europe. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:199-204.
14. Carlet J, Astagneau P, Brun-Buisson C, et al. French national program for prevention of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance, 1992-2008: positive trends, but perseverance needed. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:737-45.
15. Goossens H, Coenen S, Costers M, et al. Achievements of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). *Euro Surveill* 2008;13(46):pii=19036. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19036>.
16. National audit office. Reducing healthcare-associated infections in hospitals in England, June 2009. (Report) <http://www.nao.org.uk/idoc.ashx?docId=C1A1FF01-336F-494E-8C96-23FA9BF8C0DC&version=-1> (accessed 4 November 2010).
17. SARI Implementation: Gap Analysis and Future Priorities, March 2008. <http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/StrategyforthecontrolofAntimicrobialResistanceinIrelandSARI/KeyDocuments/File,3101,en.pdf> (accessed 4 November 2010).
18. European Centre for Disease prevention and Control. Annual Epidemiological report on communicable diseases in Europe 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0910_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf (accessed 4 November 2010).
19. Mölsted S, Cars O, Struwe J. Strama - a Swedish working model for containment of antibiotic resistance. *Euro Surveill* 2008;13(46). pii: 19041. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19041>.
20. Hammerum AM, Heuer OE, Emborg HD, et al. Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research program. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1632-9.
21. Prins JM, Degener JE, de Neeling AJ, Gyssens IC, the SWAB board. Experiences with the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB). *Euro Surveill.* 2008;13(46):pii=19037. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19037>.
22. Struwe J. Fighting antibiotic resistance in Sweden--past, present and future. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:268-79.

23. Allerberger F, Lechner A, Wechsler-Fördös A, Gareis R. Optimization of antibiotic use in hospitals--antimicrobial stewardship and the EU project ABS international. *Chemotherapy* 2008;54:260-7.
24. Burgmann H, Janata O, Allerberger F, Frank A; ABS Group. Hospital antibiotic management in Austria--results of the ABS maturity survey of the ABS International group. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:280-3.
25. Koncan R, Lo Cascio G, Cornaglia G. Hospital antibiotic management in north-eastern Italy--results of the ABS maturity survey of the ABS International group. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:303-6.
26. Moro ML, Marchi M, Gagliotti C, Di Mario S, Resi D; "Progetto Bambini a Antibiotici [ProBA]" Regional Group. Why do paediatricians prescribe antibiotics? Results of an Italian regional project. *BMC Pediatr* 2009;9:69. doi:10.1186/1471-2431-9-69
27. Sánchez-Payá J, Bischofberger C, Lizan M, et al. Nosocomial infection surveillance and control: current situation in Spanish hospitals. *J Hosp Infect* 2009;72:50-6.
28. Kern WV, Steib-Bauert M, Amann S, Fellhauer M, de With K. Hospital antibiotic management in Germany--results of the ABS maturity survey of the ABS International group. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:294-8.
29. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in German intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004. *Infection* 2006;34:303-9.
30. Cooke FJ, Holmes AH. The missing care bundle: antibiotic prescribing in hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:25-9.
31. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003;362:1225-30.
32. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub2
33. Van Gastel E, Costers M, Peetermans WE, Struelens MJ; Hospital Medicine Working Group of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee. Nationwide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: a self-reporting survey. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:576-80.
34. Struelens MJ, Costers M; Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC)-Hospital Care Working Group. Hospital antibiotic management in Belgium--results of the ABS maturity survey of the ABS International group. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:284-8.
35. Campos J, Ferech M, Lázaro E, et al. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:698-701.
36. Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp FM, Burgerhof JG, et al. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis* 2006;12:452-9.
37. Willems L, Simoens S, Laekeman G. Follow-up of antibiotic prophylaxis: impact on compliance with guidelines and financial outcomes. *J Hosp Infect* 2005;60:333-9.
38. Steffensen FH, Schønheyder HC, Tølbøll Mortensen J, Nielsen K, Toft Sørensen H. Changes in reimbursement policy for antibiotics and prescribing patterns in general practice. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:653-657.
39. Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S; CHAMP consortium. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis* 2010;10:17-31.
40. Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections (2009/C 151/01). Official Journal of the European Union, 3.7.2009. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:EN:PDF> (accessed 4 November 2010)

Table 1. Legal framework regarding prudent use of antibiotics and prevention and control of antimicrobial resistance in 12 European countries, 2009.

Country	Austria	Belgium	Denmark	France	Germany	Ireland	Italy	Luxembourg	The Netherlands	Spain	Sweden	UK (England)	
Organisation	National strategy and action plan	-	Belgian Antibiotic policy coordination committee strategic plan	-	Plan to preserve antibiotic effectiveness	German Antimicrobial Resistance Strategy (DART)	Strategy for the Control of Antimicrobial Resistance in Ireland (SARI)	-	-	Terms of references of the Dutch working party on antibiotic policy	-	Strategy to prevent antibiotic resistance and healthcare-associated infections	UK antimicrobial resistance strategy and action plan
	<i>Responsibility</i>		Federal public service		Ministry of Health	Ministry of Health	Department of Health			Working group		Government (Law)	Department of Health
	<i>Year</i>		2003		2001	2008	2001			2001		2005	2000
	Intersectoral coordination mechanism (national committee)	Intersectoral coordinating mechanism for the prudent use of antimicrobials in human medicine	Belgian Antibiotic policy coordination committee (BAPCOC)	-	Follow-up committee for national plan to preserve antibiotics effectiveness	Interministerial working group on antimicrobial resistance	SARI Committee	-	National guidance group for nosocomial infection prevention	Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB)	-	Swedish strategic programme against antibiotic resistance (STRAMA)	Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection (ARHAI)

	Type of legal framework	N.A.	Reg.		Reg.	N.A.	W.G.		Reg.	W.G.		Reg.	W.G.
	Year	2002	1999		2002	2008	2001		1997	2001		2006	2000
Policy areas	Surveillance of antimicrobial resistance	-	Reg.	Reg.	Reg.	Law + Reg.	Reg.	-	-	Reg.	-	Reg.	Reg.
	Surveillance of antibiotic consumption	-	Reg.	Law ^a	Law ^a + Reg.	-	Recom.	Law ^a	-	-	Law ^a	Law	Reg.
	Prudent use of antibiotics in hospitals	-	Reg.	-	Reg.	-	Recom.	-	-	Recom.	Reg.	-	Reg.
	Infection control (C: community, H: hospitals)	Law (H)	Reg. (H)	Reg. (H)	Law (C, H)	Law (C, H)	Law (C, H)	Reg. (H)	Law (H)	Recom.	Reg. (H)	Law (C, H)	Reg. (C, H)
	Year (last update)	2009	2007	2009	2009	2000	2007	1988	1998	N.A.	1987	2007	2009
Assessment	Assessment of implementation by hospitals		Reg.		Reg.	Law (Infection control only)	Law	Accreditation ^b	Financial incentives ^c	Accreditation ^b			Reg.

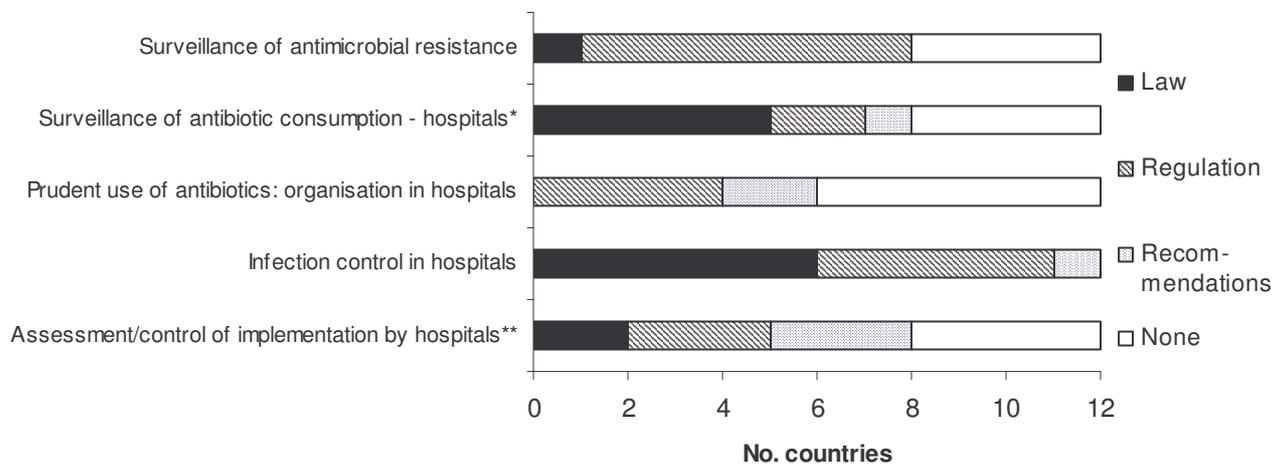
Law: established by law; Reg.: established by regulation; W.G.: terms of reference of working group supported by MoH; Recom.: guidance or recommendation from national advisory committee, endorsed by the Ministry of Health; N.A.: text not available.

a. By law: duty of the Medicine Agency to collect data on medicine sales from pharmaceutical companies or from pharmacies (Denmark)

b. infection control requirements included in accreditation standards (only in some regions for Italy, on a voluntary basis in the Netherlands)

c. financial incentives by Health insurance if compliance with requirements on AB use monitoring and infection control

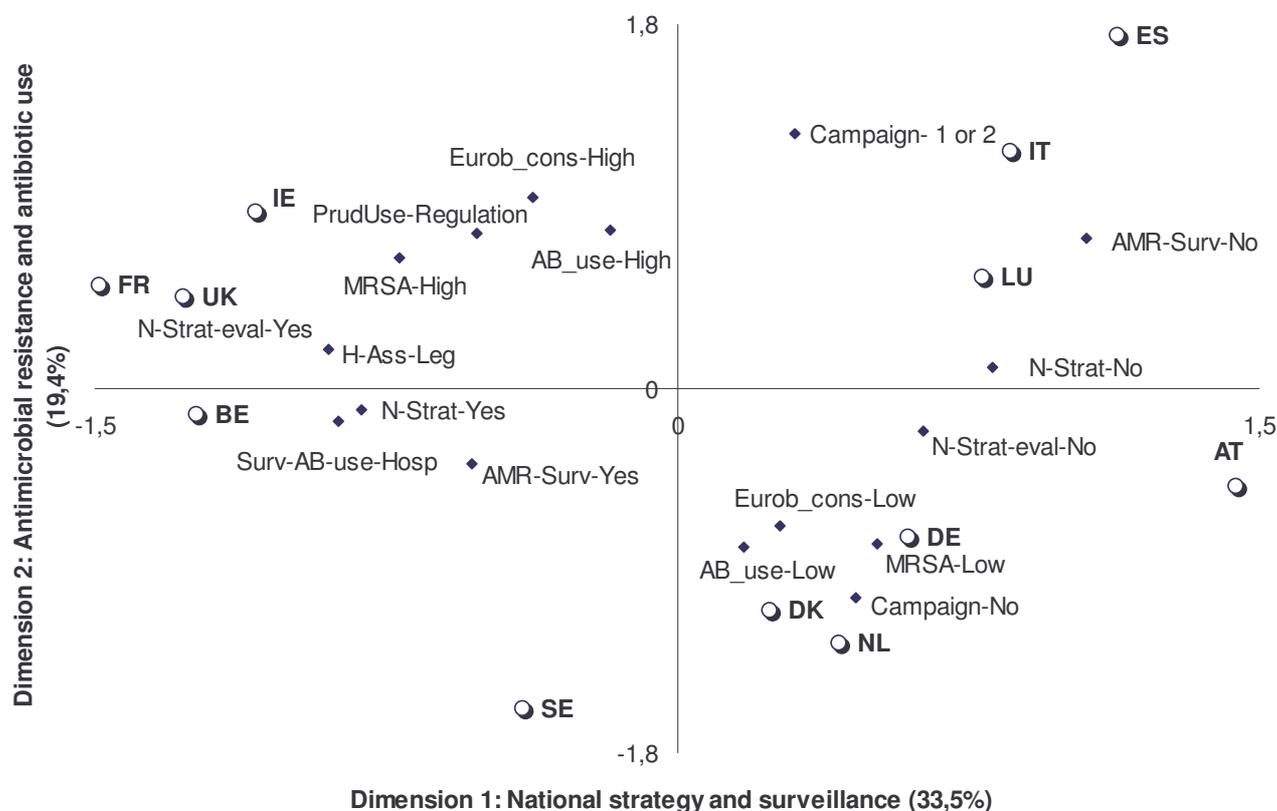
Figure 1. Types of legal framework for various policy areas supporting prevention and control of antimicrobial resistance.



*Law regarding duty of Medicine Agencies to collect data on AB use

**Recommendations means: accreditation system taking into account infection control (in some regions for one country, on a voluntary basis for another); financial incentives if compliance with infection control and organisation for prudent use of AB in hospitals in another country

Figure 2. Multiple correspondance analysis between legal framework and indicators on antimicrobial resistance and antibiotic use and relationships between countries.



Legend.

Black squares: dependant variables. *AB_use-High* and *AB_use-Low*: AB use for outpatients above or below the median value (16.6 defined daily doses per 1000 inhabitants per day, data from ESAC interactive database, 2002); *MRSA-High* and *MRSA-Low*: MRSA rates above or below the median value (20%, data from ESAC interactive database, 2002); *AMR-Surv-Yes* and *AMR-Surv-No*: AMR surveillance system supported - or not - by regulation or by law; *Campaign-1 or 2*: campaigns carried out once or twice at the national level or at the regional level to raise public awareness. *Campaign-No*: no awareness campaign. *Eurob_cons-High* and *Eurob_cons-Low*: proportion of citizens that have taken antibiotics orally during the year before the survey above or below the European median (Eurobarometer 2009¹²); *H-Ass-Leg*: legislation on assessment in hospitals

PrudUse-Regulation: regulation or law about antibiotic prudent use in hospitals. *Surv-AB-use-Hosp*: regulation enforcing AB use monitoring in hospitals; *N-Strat-Yes* and *N-Strat-No*: National strategy endorsed by National health authorities or by the Government; *N-Strat-eval-Yes* and *N-Strat-eval-No*: report on the implementation of the national strategy publicly available.

White circles: Countries as illustratives variables. Country codes: AT: Austria ; BE: Belgium ; DE : Germany ; DK : Denmark; ES : Spain ; FR : France, IE : Ireland, IT : Italy, LU : Luxembourg, NL : the Netherlands; SE : Sweden, UK :United Kingdom (England)

ANNEXES

ANNEXE 1	ANTIBIOTIQUES EN DEVELOPPEMENT EN 2008 Extrait du rapport conjoint de l'ECDC et de l'EMA « The bacterial challenge: time to react », 2009
-----------------	--

Tableau : nouveaux antibiotiques à visée systémique avec une nouvelle cible ou un nouveau mécanisme d'action avec indication de leur activité *in vitro*, sur la base des données disponibles (carré noir), ou de leur activité déduite de leur mécanisme d'action ou par analogie avec les autres antibiotiques de même classe (cercle blanc), et précision de la phase de développement (n=15 à la date du 14 Mars 2008)

Nom de l'antibiotique	Bactéries à Gram positif				Bactéries à Gram négatif			Phase de développement
	SARM	GISA/VRSA	PNSP	ERV	Entérobactéries résistantes aux C3G	Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes	Bacilles à Gram négatif non fermentants résistants aux carbapénèmes	
WAP 8294A2	■							I
PZ-601 ^a	■	■	■	■	■			I
ME 1036*	■	■	■		■			I
NXL 101	■	■	■	■				I
Friulimicin B	■	■	■	■				I
Oritavancin	■	■	■	■				Finale
Telavancin	■	■	■	■				Finale
Ceftobiprole medocaril†	■	■	■					Finale
Ceftaroline fosamil ^b	■	■	■					III
Tomopenem ^c	■	○	■		■	■	■	II
hLF1-11	■	■			○	○	○	II
Lactoferrin	■	■			○	○	○	I
Talactoferrin-alfa	○	○			○	○	○	II
Opebacan					○	○	○	III
NXL 104/ceftazidime ^d					■	■	■	I

^a pas plus actif sur les bactéries Gram-négatif que les carbapénèmes plus anciens. La nouveauté relative est liée à un meilleur profil d'activité sur des bactéries Gram-positif.

^b L'activité sur les SARM suggère un profil de liaison aux PBP différent de celui des céphalosporines actuellement commercialisées

^c L'activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes plus anciens serait due non pas à une nouvelle cible mais à un échappement de ce nouvel agent aux mécanismes de résistance.

^d La ceftazidime est commercialisée, c'est l'inhibiteur de bêta-lactamase NXL104 qui élargit le spectre d'activité.

Note : La phase de développement correspond à la phase la plus avancée.

II

(Actes dont la publication n'est pas une condition de leur applicabilité)

CONSEIL

RECOMMANDATION DU CONSEIL

du 15 novembre 2001

relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(2002/77/CE)

LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 152, paragraphe 4,

vu la proposition de la Commission,

considérant ce qui suit:

- (1) On entend par «agent antimicrobien» une substance d'origine synthétique ou naturelle produite par des bactéries, des champignons ou des plantes, utilisée pour la destruction ou l'inhibition de la croissance de micro-organismes, notamment des bactéries, des virus, des champignons, et de parasites, en particulier des protozoaires.
- (2) L'utilisation des agents antimicrobiens a grandement contribué aux progrès réalisés dans le domaine de la santé. Ces agents antimicrobiens ont été introduits il y a plusieurs décennies pour traiter et prévenir les maladies infectieuses et les infections. Cependant, l'utilisation des agents antimicrobiens est allée de pair avec une prévalence accrue de micro-organismes qui ont acquis une résistance à un ou à plusieurs de ces agents, phénomène dénommé «résistance aux antimicrobiens». La résistance aux antimicrobiens représente une menace pour la santé publique, risque de prolonger les souffrances des patients et d'accroître les coûts des soins de santé et a des incidences économiques pour la société. Une action concertée est dès lors nécessaire à l'échelon de la Communauté pour maîtriser ce problème en encourageant l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine ainsi que de meilleures conditions d'hygiène et de lutte contre les infections.
- (3) Le Conseil de l'Union européenne a adopté, le 8 juin 1999, une résolution concernant la résistance aux antibiotiques intitulée «Une stratégie contre la menace

microbiologique»⁽¹⁾. Cette résolution souligne que la résistance aux antimicrobiens accroît la morbidité et la mortalité dues aux maladies transmissibles et entraîne non seulement une détérioration de la qualité de la vie, mais aussi des coûts supplémentaires en matière de santé et de soins médicaux et qu'il est nécessaire de prendre des mesures au niveau de la Communauté.

- (4) L'avis d'initiative du Comité économique et social sur le thème «La résistance aux antibiotiques: une menace pour la santé publique»⁽²⁾ a identifié des initiatives et des mesures possibles qui devraient être prises au niveau national et communautaire pour s'attaquer au problème de la résistance aux antimicrobiens.
- (5) Il existe un lien entre l'utilisation croissante d'agents antimicrobiens et la prévalence accrue des micro-organismes qui résistent à ces agents, mais la nature de ce rapport n'est évidemment pas simple. Beaucoup de facteurs peuvent influencer ce lien, y compris des facteurs liés à l'organisme, à l'hôte et au mode d'utilisation de chaque médicament. Il est cependant clair que le problème de la résistance aux antimicrobiens ne sera pas nécessairement résolu par le long processus de développement continu de nouveaux composés antimicrobiens.
- (6) Pour définir des stratégies visant à prévenir les infections et à limiter les agents pathogènes résistants, il y a lieu de mettre en place à travers la Communauté des systèmes de surveillance précis produisant des données valables, fiables et comparables sur l'incidence, la prévalence et les modes de propagation de micro-organismes résistants ainsi que sur la prescription et l'utilisation d'agents antimicrobiens. Ces systèmes de surveillance devraient constituer un élément essentiel d'une stratégie globale de surveillance conçue pour traiter le problème de la résistance aux antimicrobiens et, notamment, évaluer le rapport qui pourrait exister entre l'utilisation d'agents antimicrobiens et le développement d'une résistance chez ces agents pathogènes.

⁽¹⁾ JO C 195 du 13.7.1999, p. 1.

⁽²⁾ JO C 407 du 28.12.1998, p. 7.

- (7) Une mesure importante pour éviter de nouvelles proliférations de micro-organismes résistants, voire inverser la tendance, consisterait à réduire le recours inutile et inapproprié aux agents antimicrobiens. Il y a lieu d'identifier, de définir et d'appliquer des principes généraux et des méthodes pour une utilisation prudente de ces agents chez l'homme.
- (8) Le système européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARSS) et la surveillance européenne de la consommation d'antibiotiques (ESAC) sont des programmes de surveillance financés par la Communauté et destinés à collecter des informations normalisées, harmonisées et comparables sur la résistance aux antibiotiques et l'utilisation d'antibiotiques.
- (9) De meilleures stratégies en matière d'hygiène, de lutte contre les infections et de prévention des infections dans les hôpitaux et dans la société permettront de limiter la propagation de micro-organismes résistants et constitueront une étape importante vers la réduction des quantités d'agents antimicrobiens utilisés.
- (10) Pour obtenir les changements nécessaires dans les comportements des prescripteurs et des patients, il faut informer les professionnels de la santé et le grand public du problème de la résistance aux antimicrobiens et des facteurs qui y sont associés par une meilleure information concernant le produit, par une action de sensibilisation, au moyen d'une information et d'une formation adéquates pendant la formation professionnelle et la formation en cours d'emploi, tout comme par des mesures d'information auprès du grand public et, en particulier, des patients.
- (11) Le soutien apporté à la recherche sera essentiel pour s'attaquer au problème des modes d'extension de la résistance aux antimicrobiens. La recherche pourrait porter notamment sur l'évaluation et sur le rapport coût/efficacité des stratégies d'intervention afin d'optimiser la prescription d'antibiotiques dans les hôpitaux et dans la société.
- (12) Il existe également un lien entre l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens chez certains agents pathogènes humains et leur apparition chez l'animal et dans l'environnement. Il convient d'assurer une coordination entre les domaines humain, vétérinaire et environnemental et de mieux préciser l'ampleur du lien entre l'apparition de pathogènes résistants aux antimicrobiens chez l'homme, chez l'animal et dans l'environnement; c'est pourquoi la présente recommandation n'exclut pas de nouvelles initiatives dans d'autres domaines.
- (13) Les mesures prises par les États membres dans ce domaine, et la manière dont elles ont tenu compte de la présente recommandation, devraient faire l'objet de rapports au niveau national et communautaire.
- (14) Conformément au principe de subsidiarité établi à l'article 5 du traité, toute nouvelle mesure touchant à un domaine qui ne relève pas de la compétence exclusive de la Communauté, tel que celui de la protection de la

population contre la multiplication des agents infectieux résistants aux agents antimicrobiens, ne peut être prise par la Communauté que si, en raison des dimensions ou des effets de l'action projetée, les objectifs envisagés peuvent être mieux réalisés au niveau communautaire que par les États membres. Comme pour les maladies transmissibles, la résistance aux antimicrobiens ne peut être limitée à une zone géographique ou à un État membre. C'est pourquoi l'action requiert une coordination au niveau communautaire,

RECOMMANDE AUX ÉTATS MEMBRES:

- I. de veiller à l'existence et à la mise en œuvre de stratégies spécifiques visant à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens dans le but d'enrayer la multiplication des pathogènes résistants à ces agents. Ces stratégies devraient s'appuyer sur les meilleures preuves scientifiques disponibles et comporter des mesures concernant la surveillance, l'éducation, l'information, la prévention, le contrôle et la recherche.

Ces stratégies spécifiques doivent viser les objectifs suivants:

- 1) mettre en place ou renforcer les systèmes de surveillance de la résistance aux antimicrobiens et de l'utilisation d'agents antimicrobiens en vue de:
 - a) rassembler des données fiables et comparables sur la sensibilité des pathogènes aux agents antimicrobiens et sur les infections qu'ils causent. Ces données devraient permettre d'analyser l'évolution dans le temps, de déclencher des alertes rapides et de surveiller l'extension de la résistance au niveau national, régional et communautaire;
 - b) collecter des données sur la prescription et l'utilisation d'agents antimicrobiens aux niveaux appropriés afin de permettre la surveillance de l'utilisation globale de ces agents avec le concours, entre autres, des prescripteurs, des pharmaciens et des autres intervenants qui recueillent ce type de données.

Ces systèmes de surveillance devraient fonctionner durablement et reposer sur une réglementation claire en matière d'accès et de propriété des données. Ils devraient respecter les réglementations relatives à la protection des données et garantir la confidentialité et la sécurité des données. Ces systèmes devraient s'appuyer sur les systèmes de surveillance nationaux et internationaux existants et recourir, partout où c'est possible, à des systèmes de classification reconnus internationalement et à des méthodes comparables;
- 2) mettre en œuvre les mesures de contrôle et de prévention pour soutenir l'utilisation prudente des agents antimicrobiens et contribuer à limiter la diffusion des maladies transmissibles en:
 - a) limitant les agents antibactériens systémiques à une utilisation uniquement sur prescription;

- b) fixant des orientations relatives à l'utilisation d'autres agents antimicrobiens non soumis à l'obligation de prescription;
- c) élaborant des principes et des orientations, fondés sur des données confirmées, concernant les bonnes pratiques de gestion des maladies transmissibles, en vue de maintenir l'efficacité des agents antimicrobiens. Ces pratiques devraient notamment consister à:
- évaluer la valeur des critères cliniques et microbiologiques pour le diagnostic des infections, y compris le recours aux tests diagnostiques rapides,
 - optimiser le choix du médicament, le dosage et la durée du traitement, et la prévention des infections,
 - encourager les pratiques de prescription optimales pour les agents antibactériens soumis à l'obligation de prescription,
 - évaluer la nécessité d'apporter des modifications aux orientations concernant d'autres agents antimicrobiens non soumis à l'obligation de prescription.
- d) mettant en place et appliquant des systèmes de contrôle sur les bonnes pratiques de commercialisation des agents antimicrobiens afin de veiller au respect des principes et orientations qui sont fondés sur des données confirmées et concernent l'utilisation prudente des agents antimicrobiens pour la gestion des maladies transmissibles;
- e) appliquant des normes d'hygiène et de contrôle des infections dans les établissements d'hébergement (hôpitaux, crèches, maisons de santé, etc.) et dans la société, et en évaluant leur impact sur la prévention des maladies transmissibles ainsi que les besoins en agents antimicrobiens;
- f) encourageant les programmes nationaux d'immunisation pour éliminer progressivement les maladies à prévention vaccinale;
- 3) promouvoir l'éducation et la formation des professionnels de la santé au problème de la résistance aux antimicrobiens:
- a) en incluant l'enseignement des principes et des orientations relatifs à l'utilisation appropriée des agents antimicrobiens dans la formation universitaire et postuniversitaire et dans la formation permanente normale des médecins, des spécialistes des maladies infectieuses, des dentistes, des pharmaciens, des infirmières et d'autres professionnels du secteur médical;
 - b) en renforçant la formation aux normes d'hygiène et de contrôle des infections, de manière à limiter la propagation des micro-organismes et, par conséquent, à réduire les besoins en agents antimicrobiens;
 - c) en proposant une formation sur les programmes d'immunisation et leur rôle dans la prévention des infections, de manière à réduire les foyers de maladies et, par conséquent, la demande d'agents antimicrobiens;
- 4) informer le grand public sur l'importance d'une utilisation prudente des agents antimicrobiens en:
- a) le sensibilisant au problème de la résistance aux antimicrobiens et en encourageant des attentes réalistes en matière de prescription d'agents antimicrobiens;
 - b) lançant des initiatives d'information associant les patients sur l'importance des interventions visant à réduire le recours inutile aux agents antimicrobiens et sur les principes et orientations en matière de bonnes pratiques en vue d'encourager l'adhésion des patients;
 - c) mettant en évidence la valeur de l'hygiène de base et l'impact des programmes de vaccination sur la réduction des besoins en agents antimicrobiens;
- II. de mettre en place rapidement, et si possible dans un délai d'un an à compter de la date de l'adoption de la présente recommandation, un mécanisme intersectoriel approprié pour la mise en œuvre coordonnée des stratégies visées ci-dessus ainsi qu'aux fins de l'échange d'informations et de la coordination avec la Commission et les autres États membres;
- III. de coopérer avec la Commission et les autres États membres en vue:
- 1) de définir des indicateurs permettant de contrôler les pratiques de prescription d'agents antimicrobiens en utilisant les principes et orientations, fondés sur des données confirmées, concernant les bonnes pratiques de gestion des maladies transmissibles;
 - 2) d'évaluer les indicateurs définis eu égard à des améliorations potentielles des pratiques de prescription et au retour d'informations aux prescripteurs;
 - 3) de poursuivre le développement de la surveillance européenne et de l'échange d'informations au niveau communautaire à travers le réseau de surveillance épidémiologique et de contrôle des maladies transmissibles;
 - 4) d'indiquer et de communiquer les initiatives nationales dans le domaine de la recherche concernant la limitation de la résistance aux antimicrobiens, en mettant l'accent sur:
 - a) les mécanismes d'apparition et d'extension de la résistance aux antimicrobiens chez l'homme et de l'animal à l'homme;
 - b) le rapport entre résistance aux antimicrobiens, mécanismes de résistance, clonalité et utilisation d'agents antimicrobiens;
 - c) les résultats des stratégies d'intervention menées dans les hôpitaux et la société pour améliorer l'utilisation prudente des agents antimicrobiens;
 - d) la précision des outils de diagnostic et la mise au point de tests de diagnostic et de sensibilité rapides et fiables;

- e) la mise au point de nouvelles modalités de prévention et de traitement des infections;
- f) le développement de solutions de remplacement des agents antimicrobiens pour freiner la propagation des infections et
- g) la définition de nouvelles méthodes de surveillance pour contenir la résistance aux agents antimicrobiens
- afin d'en renforcer la coordination;
- 5) de lancer des activités destinées à évaluer et, au besoin, à mettre à jour l'information sur les produits (résumé des caractéristiques du produit) pour les médicaments antibactériens, en ce qui concerne notamment les indications, la dose et la posologie ainsi que la prévalence d'une résistance;
- IV. de faire rapport à la Commission sur la mise en œuvre de la présente recommandation dans un délai de deux ans à compter de son adoption et, ensuite, à la demande de la Commission en vue de contribuer au suivi de la présente recommandation au niveau communautaire et d'agir de manière appropriée dans le cadre des programmes d'action dans le domaine de la santé publique,
- INVITE LA COMMISSION:
- 1) à faciliter l'information réciproque, la consultation, la coopération et l'action à travers les procédures et mécanismes existants dans le réseau communautaire de surveillance épidémiologique et de contrôle des maladies transmissibles (décision n° 2119/98/CE) dans le domaine couvert par la présente recommandation;
- 2) à rédiger des textes relatifs aux principes et orientations concernant les meilleures pratiques en matière d'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine, compte tenu des politiques nationales et des exigences communautaires en matière d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que des textes relatifs à la qualité et au contenu du résumé des caractéristiques du produit (RDCP), qui sert de base à toutes les activités de promotion d'un agent antimicrobien, compte tenu, le cas échéant, des activités de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (AEEM);
- 3) à proposer, le cas échéant, une méthodologie commune, des définitions de cas, la nature et le type des données à recueillir pour la surveillance de la sensibilité des pathogènes résistants aux agents antimicrobiens et de l'utilisation de ces derniers;
- 4) à mettre au point une stratégie permettant l'accès aux informations portant sur la surveillance et au volume des agents antimicrobiens utilisés;
- 5) à suivre de près les matières couvertes par la présente recommandation en vue de sa révision et de sa mise à jour et à soumettre régulièrement au Conseil des rapports établis sur la base de ceux des États membres, accompagnés, le cas échéant, de propositions visant à promouvoir l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine;
- 6) à intensifier la participation des pays candidats dans le cadre du réseau de surveillance épidémiologique et de contrôle des maladies transmissibles dans la Communauté, de manière que les problèmes de résistance aux antimicrobiens soient dûment pris en compte par ces États;
- 7) à coopérer avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et les autres organisations internationales concernées dans le domaine couvert par la présente recommandation.

Fait à Bruxelles, le 15 novembre 2001.

Par le Conseil

Le président

M. AELVOET

ANNEXE 3	ORGANISATION ET COMPOSITION DE L'UNITE EN CHARGE DE LA RESISTANCE AUX ANTI-INFECTIEUX ET DES INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS A L'EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC) au 1 ^{er} octobre 2010
-----------------	---

Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections (ARHAI) Team



Scientific Advice Unit

ARHAI Section

- **Dominique L. Monnet**, Senior Expert AMR & HAI, **Coordinator**
- Marc Struelens, Senior Expert AMR & HAI
- Anna-Pelagia Magiorakos, Expert AMR & HAI
- Niels Kleinkauf, Seconded National Expert AMR & HAI
- J. Todd Weber, CDC liaison to ECDC (part time)
- Elmira Khazeeva, Secretary (part time)



Surveillance Unit

ARHAI Section

- **Carl Suetens**, Senior Expert HAI, **Deputy Coordinator**
- Ole E. Heuer, Senior Expert AMR
- Carlo Gagliotti, Expert AMR
- Jolanta Griškevičienė, Expert HAI
- Klaus Weist, Seconded National Expert HAI
- Eva Liljestedt, Secretary (part time)
- *Senior Expert Antimicrobial Consumption (2010)*



Health Communication Unit

Sarah Earnshaw, Information



Preparedness and Response Unit

Francisco Santos, Expert (part time)

ANNEXE 4	RAPPORT DE LA COMMISSION EUROPEENNE AU CONSEIL SUR LA MISE EN ŒUVRE DE LA RECOMMANDATION 2002/77/CE SUR L'USAGE PRUDENT DES ANTI-INFECTIEUX, SUR LA BASE DES RAPPORTS DES ETATS MEMBRES
-----------------	--



EUROPEAN COMMISSION

Brussels, 9.4.2010
COM(2010) 141 final

**SECOND REPORT FROM THE COMMISSION TO THE COUNCIL
ON THE BASIS OF MEMBER STATES' REPORTS ON THE IMPLEMENTATION
OF THE COUNCIL RECOMMENDATION (2002/77/EC) ON THE PRUDENT USE
OF ANTIMICROBIAL AGENTS IN HUMAN MEDICINE**

SEC(2010)399

(Text with EEA relevance)

TABLE OF CONTENTS

1.	INTRODUCTION.....
2.	SUMMARY OF MAIN ACTIONS AT MEMBER STATE LEVEL.....
3.	SUMMARY OF MAIN ACTIONS AT EUROPEAN UNION LEVEL.....
4.	CONCLUSIONS.....

1. INTRODUCTION

In November 2001 the Council adopted a Recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC), hereinafter referred to as the Recommendation. This Recommendation asks Member States and EEA countries to put in place specific strategies for the prudent use of antimicrobial agents with a view to containing antimicrobial resistance. These strategies should include measures relating to the surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial use, control and preventive measures, education and training, and research. The Recommendation invites the Commission: to facilitate mutual information, consultation, cooperation and action; to keep matters covered by this Recommendation under review; and to submit reports on the basis of Member States' reports. Within two years of its adoption the Commission summarised the main actions taken at Member State and European Union level in a report to the Council on the implementation of the Recommendation (COM (2005)684 final)²²⁴. The Report indicated that most Member States had taken a variety of actions as requested by the Recommendation. However, it also highlighted numerous areas of the Recommendation where only limited actions had been undertaken and identified others where further attention was needed:

- implementation of national strategies and national action plans;
- setting up of an appropriate intersectoral mechanism with a proper mandate and adequate means;
- collaboration between the human and animal health sectors;
- education of the general public on the proper use of antimicrobial treatments;
- setting up of measures to enforce prescription-only use of systemic antimicrobials or antibiotics;
- appropriate infection control;
- nationally accepted guidelines recommending appropriate antibiotic treatment.

Following this first report on the implementation of the Recommendation, in August 2008 Member States were asked to report to the Commission on the state of implementation as a contribution to the follow up of the Recommendation. The Commission received replies from all Member States and from one of the three EEA/EFTA countries.

Based on the replies this second Report summarises the main actions taken at Member State and European Union level and compares the situation in 2008 with the situation in 2004 when the data for the previous report was collected. This report placed a strong emphasis on the use of indicators to follow up implementation of the action plan. It also highlights in its conclusion the areas of the Recommendation needing further attention. It is accompanied by a Commission Staff Working Paper providing a more detailed technical analysis of the Member States' replies.

2. SUMMARY OF MAIN ACTIONS AT MEMBER STATE LEVEL

The Recommendation asks Member States to put in place specific strategies on the prudent use of antimicrobial agents with a view to containing antimicrobial resistance. By the end of 2008, sixteen countries had a national strategy in place and eight Member States were in the process of preparing such a strategy. Four Member States had no strategy to report nor were they in the process of preparing one.

Strategies should pursue the following main objectives:

²²⁴ http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/mic_res/com684_en.pdf.

- To establish or strengthen surveillance systems on antimicrobial resistance and use of antimicrobial agents.

All reporting countries had implemented a surveillance system for antimicrobial resistance. In 18 countries there was a surveillance system in addition to participation in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) that covers antimicrobial resistance both in the community and in hospitals.

In a significant number of Member States and EEA countries there was an operational link between antimicrobial resistance surveillance and those in charge of outbreak investigation/disease control, as well as collaboration with veterinary surveillance. However, only a few countries had established links with the environment.

Most of the countries had published a national report on antimicrobial resistance and the data were also publicly available.

Health authorities had access to antimicrobial resistance surveillance data in all but two countries. However, there were still obstacles to obtaining rapid and easy access to detailed data owing to problems that were already flagged up in the first report — legal status, data ownership, budget shortage, and poor information and technology support.

Regarding the structure of the surveillance system, the publication of national reports, and operational links with antimicrobial resistance surveillance in animals, progress appeared to be limited when compared with the achievements already reported in 2003. Nevertheless, there had been progress as regards access to surveillance data, with fewer countries reporting obstacles to access data in 2008 than in 2003.

Almost all respondents had national systems for the surveillance of antimicrobial use and antibiotic consumption and all countries participate in the European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project (ESAC). Comparisons with the achievements identified in 2003 indicate that progress had been made since the first report. The obstacles to obtaining antimicrobial consumption data had been overcome. The collection of categorised data and links between antimicrobial resistance data and antibiotic consumption data improved. However, in most countries the data were not detailed enough to allow appropriate feedback for prescribers. The obstacles were the same as those involved in resistance surveillance *per se*. In addition, in only half the responding countries consumption data could be broken down by indication and linked to the resistance data. The collection of more useful data on antimicrobial consumption and prescribing practices seemed to be undermined by the weak legal status of data, including its ownership, and problems with information technology systems. In addition, indicators for the monitoring of prescribing practices were still underdeveloped in several countries

- To implement control and preventive measures to support the prudent use of antimicrobial agents and contribute to limit the spread of communicable diseases

Since the previous report many countries have taken positive action regarding the selling of antimicrobial agents without a prescription. While only one country was able to provide data in 2003, in 2008 all respondents provided estimates of the extent of such sales. Eighteen countries reported that this phenomenon was not a significant source of misuse of antibiotics in their country. However, it should be noted that from those countries in which the estimated percentage of antibiotics sold without prescription was from 1% to more than 15% four did not indicate taking measures to enforce the law on prescription-only use for antibiotics. Such measures are provided by the European Union pharmaceutical legislation on medicinal products for human use (Directive 2001/83/EC as amended by Directive 2004/27/EC).

Most countries had in 2008 nationally endorsed guidelines on the appropriate use of antimicrobials covering the most common infections in the community, such as otitis media, sinusitis, tonsillopharyngitis, community acquired pneumonia, urinary tract infections and

meningitis. However hospital guidelines were less frequent and exist in only half of the countries. In addition, the assessment of compliance with guidelines and the evaluation of their impact were still rare, although there had been progress in this respect since 2003.

Twenty-two countries had in place a national programme for hospital hygiene and infection control. In twenty countries it was mandatory for every hospital to have an infection control committee. However, in only three countries did this requirement apply to nursing homes. More than half of the respondent countries had legal requirements or recommendations for the number of infection-control nurses needed in hospitals, but none of the countries had similar requirements for nursing homes. Guidelines for the prevention and control of healthcare associated infections were available in all but three countries. The most commonly addressed topic in the guidelines was Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Guidelines on multidrug-resistant bacteria in general were always in addition to specific guidelines on MRSA. Guidelines were less frequent in nursing homes than in hospitals. Most responding countries also had recommendations on vaccination against *Streptococcus pneumoniae* infections in both adults and children.

- To promote the education and training of health professionals on the problem of antimicrobial resistance and to inform the general public about the importance of the prudent use of antimicrobial agents.

Most countries reported that curricula for health professionals included issues related to antimicrobial resistance, hygiene and infection control, appropriate use of antimicrobials, and vaccination programmes. Fifteen countries had in place requirements for non-sponsored continuous education for healthcare professionals, mainly covering hygiene and infection control measures. However, this did not cover all healthcare professions, nor did it solve the problem of the inappropriate use of antimicrobials in every country.

Sixteen countries had implemented awareness-raising campaigns for healthcare professionals on antimicrobial resistance, mainly for medical doctors, and in some also for pharmacists, nurses, and vets.

During the last two years, seventeen countries have targeted the general public with awareness-raising campaigns on antimicrobial resistance, inappropriate use of antimicrobials, vaccination programmes and their role, and general hygiene measures. Progress since 2003 has been very slow. These campaigns targeted the general public rather than a specific audience, such as patient associations or patients.

In 2002 the Council recommended that each Member State should rapidly establish an appropriate intersectoral mechanism to coordinate the implementation of the above strategies at national level. As well as from national coordination this mechanism should participate in information exchange and coordination between the Commission and other Member States.

Nineteen countries said they had an intersectoral coordinating mechanism (ICM) in place and seven countries were in the process of developing such a mechanism, which they were planning to complete between the end of 2008 and 2010. Two Member States had no plans to establish an ICM. The main improvement since the previous report is the legal status of the ICM. In 2008 the ICM were created by governmental decision in eight countries and in six by regulation. In addition, three countries indicated that their ICM was created by decision of the National Chief Medical Officer or was considered to be an official working group. In most countries the ICM was truly intersectoral with the link between the human and animal health sectors well established through the ICM in almost all cases. It should be noted, however, that ministries of employment, environment, research, and education were seldom represented, and there had been little improvement in the involvement of patient groups since the first report. Nurses and institutions for long-term care were represented in less than half of the ICMs, even though they were important in containing the development and transfer of antimicrobial resistance.

As we are now moving from the strategy development phase to implementation, the questionnaire raises the issue of indicators as tools to follow up the implementation. Twelve countries reported having indicators in place for monitoring purposes. In most cases outcome indicators were used (for antimicrobial resistance, antimicrobial use, prescription, and healthcare associated infections). Five countries indicated the use of structure and process indicators at local and national level (such as the volume of alcohol gel used for hand disinfection, implementation of antibiotic management teams, evaluation of compliance, control of sales of antimicrobial agents and number of research projects).

3. SUMMARY OF MAIN ACTIONS AT EUROPEAN UNION LEVEL

Antimicrobial resistance continues to be a key priority for the Commission, which is undertaking and promoting a wide range of activities at European Union level.

Given the first report's recommendation to address also the spread of resistant microorganisms in health care settings and following a proposal from the Commission, in June 2009 the Council adopted a Recommendation on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections²²⁵. The Recommendation aims to ensure that Member States have proper and adequate strategies to improve patient safety in their healthcare systems, including specific proposals to prevent and control healthcare associated infections.

Since the rise of antimicrobial resistance has been traced to the use of antibiotics in both human and veterinary medicine, the Commission has been working since the first report towards the development of initiatives which would be relevant for both sectors.

Thus, the Directorate-General for Health and Consumers has established a technical intra-service platform to exchange information and enhance the coordination of activities between public health and animal health. The work of this group aims to encourage a joint approach to monitoring AMR in humans and animals with support from the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), the European Medicines Agency (EMA), and the European Food Safety Authority (EFSA). As result of these activities, in November 2009 the Commission published a Staff Working Paper on antimicrobial resistance²²⁶. The purpose of this paper is to inform the Parliament and the Council on the progress made by the Commission in monitoring and controlling antimicrobial resistance in human and veterinary medicine and to start an exchange of views on follow-up and possible further actions. This joint approach has been strengthened by the establishment of closer cooperation between the different EU Agencies working on antimicrobial resistance. Following a joint request by the Commission departments, the ECDC, EFSA, EMA and the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks worked together to provide a common state of play on antimicrobial resistance²²⁷.

In addition to these initiatives, the Commission has been addressing antimicrobial resistance through the funding of several European-wide projects within the framework of the Public Health Programme 2003-2007:

EARSS — the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2003-2006) aims to maintain a surveillance and information system that links national networks as well as to monitor health threats caused by AMR in Europe www.earss.rivm.nl. EARSS is in the process of being integrated into ECDC activities.

ESAC — the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (2004-2007) aims to consolidate the collection of antibiotic consumption data. Moreover, in-depth consumption

²²⁵ Council Recommendation 2009/C 151/01 of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections, OJ C 151, 3.7.2009.

²²⁶ Reference to be included

²²⁷ Reference to be included

data for ambulatory care, hospital care, and nursing homes were investigated and a pharmacoeconomic evaluation was carried out. Some data derived from this project could be assessed in relation to resistance patterns and incidence of disease and could also be used as guidelines for treatment <http://www.esac.ua.ac.be>. ESAC is in the process of being integrated into ECDC activities.

EUCAST — the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2004-2007) establishes the surveillance of pathogens resistant to antimicrobial agents by defining common reference methods which permit comparison of results, thus providing a common basis for interpreting AMR data across Europe. This project has established a standing committee for European susceptibility testing and breakpoint setting. <http://www.eucast.org>.

BURDEN — Burden of Resistance and Disease in European Nations (2007-2010) is a project which aims to provide comparable information on the burden of disease and resistance across Europe and to generate awareness and understanding among policy-makers and communities at large. This project will also include a case study of MRSA in intensive care units and general wards in hospitals www.eu-burden.info.

E-BUG PACK — Development & Dissemination of an Antibiotic & Hygiene Education Pack (2006-2009) for schools, based on a successful UK project. Targeted at 9-16 year-olds, this project aims: 1. to increase awareness of the benefits of antibiotics as well as prudent use; 2. to teach how inappropriate use can have adverse effects on ‘good bugs’ and on antimicrobial resistance; 3. to improve hand and respiratory hygiene, thus reducing the spread of respiratory, gastrointestinal and skin infections and decreasing the demand for antibiotics.

ABS International — implements Antibiotic Strategies (ABS) for Appropriate Use of Antibiotics in Hospitals in Member States of the European Union (2006-2008). Implemented in 9 Member States, it aimed to prepare a training programme for national ABS experts and to develop standard organisational tools for hospitals to ensure appropriate antibiotic use.

IPSE/HELICS — is an international network for the collection, analysis and dissemination of valid data on the risks of nosocomial infections in European hospitals. HELICS’ routine data collection continues to be supported in Work Package 4 of the project.

Through its Sixth and Seventh Framework Programmes for Research and Technological Development, the Commission supports a broad range of research projects of major relevance to the prudent use of antimicrobials in human medicine. Several European-wide projects have been funded, focusing on areas such as the development of evidence-based patient management, guidelines for respiratory infections and the control of healthcare associated infections. In the latest call, the impact of antibiotic therapy on the human host was addressed in several of the selected proposals as well as the clinical validation of diagnostic tests. In addition to the Framework Programmes, other related initiatives, such as European Technology Platforms, consider the issue of AMR. Moreover, the Joint Technology Initiative on Innovative Medicines provides an instrument for a public-private partnership that can play a role in tackling the AMR issue.

European Union actions against antimicrobial resistance, which promote the prudent use of antimicrobial agents in human medicine, have been further strengthened since the first report with the creation in 2005 of the ECDC.

In order to assess and monitor the antimicrobial resistance risk, the epidemiological surveillance activities in this field envisaged under Decision 2119/98/EC²²⁸ and Decision 2000/96/EC²²⁹ have continued, with the added value of the ECDC, which is now responsible

²²⁸ Decision No 2119/98/EC of the Parliament and of the Council of 24 September 1998 setting up a network for the epidemiological surveillance and control of communicable diseases in the Community, OJ L 268, 3.10.1998

²²⁹ Commission Decision 2000/96/EC of 22 December 1999 on the communicable diseases to be progressively covered by the Community network under decision No 2119/98/EC of the Parliament and of the Council, OJ L 28, 3.2.2000

for the running of the surveillance networks. Every year the ECDC publishes data on antimicrobial resistance and antimicrobial use in the EU in its Annual Epidemiological Report on communicable diseases.

In addition the ECDC has set up a network of antimicrobial resistance National Focal Points from Member States and EFTA-EEA²³⁰ countries aimed at strengthening EU collaboration on this issue. It is also implementing a specific programme on antimicrobial resistance and healthcare associated infections in cooperation with the Commission, the other European Union Agencies and the Member States. As a result, the ECDC will help the Commission to foster best practice on the prevention and control of healthcare associated infections, promote training opportunities and assist Member States to develop infection-control training and curricula for infection-control staff and healthcare workers.

In order to ensure a coordinated and balanced approach between veterinary and human medicine, cooperation has been established with EFSA on antimicrobial resistance surveillance in the field of EFSA's competencies. Cooperation with other EU agencies includes the publication of a joint ECDC/EMA study on the need for new antibacterial drugs²³¹ and a joint ECDC/EFSA/EMA/SCENIHR study on the state of play of antimicrobial resistance in the EU²³².

As part of the drive to increase awareness among the general public and improve education of healthcare professionals, in 2008 the European Antibiotic Awareness Day (EAAD) was initiated as a European public health initiative coordinated by the European Centre for Disease Prevention and Control. This annual event aims to raise awareness about the risks associated with the inappropriate use of antibiotics and how to take antibiotics responsibly.

4. CONCLUSIONS

Significant progress has been achieved since the publication of the first report. Most Member States have taken a variety of actions, as requested by the Recommendation and further underlined in the first implementation report. However, there are still numerous areas of the Recommendation where only limited improvement has been attained. It is important that all the Recommendation's provisions are adhered to by the Member States. Based on the findings identified in this report, the areas on which future work could be focused include:

Improving the enforcement by the Member States of the Council Recommendation, addressing current concerns:

- Rapid development and efficient **implementation of national strategies and national action plans** in all Member States and associated countries taking into account the Council Recommendation on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections.
- Greater involvement of nursing homes and representatives of institutions for long-term care when setting up action plans and guidelines regarding antimicrobial resistance and healthcare associated infections.
- **Collaboration between the human and animal health sectors** on antibiotic resistance and antibiotic use at national and European Union level, particularly in all those countries where this has not yet been established.
- External assessment of national programmes.

²³⁰ European Free Trade Association — European Economic Area countries

²³¹ ECDC/EMA study, 'The Bacterial Challenge: time to react', September 2009,

http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf.

²³² Reference to be included

- Actions to **ensure that each Member State has an appropriate intersectoral mechanism in place with a suitable mandate and the means** to coordinate the implementation of the strategies foreseen in the Recommendation. It would be useful to evaluate the functioning of the various intersectoral mechanisms.

Fostering monitoring and evaluation at Member State level

- Develop and use indicators to monitor the implementation of the Council Recommendation and assess the impact of national action plans and the efficiency of measures.
- Develop mechanisms and indicators to assess the impact of national guidelines.
- Strengthen surveillance networks on antimicrobial resistance and antibiotic use in order to improve access to the surveillance systems' data on antimicrobial resistance and the use of antimicrobial agents by policy makers, professionals and the public.
- Improve the collection of comprehensive data on antimicrobial consumption and prescription practices.
- Develop a feedback mechanism on prescription practices and the use of antibiotics for prescribers and decision makers.
- Promote the use of indicators to monitor the implementation and efficiency of measures and to disseminate relevant information to the public.

Improving at Member State level education of healthcare professionals and the general public

- Involve patient groups in the implementation of the strategies and action plans being planned.
- Improve non-sponsored continuing education for all healthcare professionals in all countries. Educational programmes should cover all aspects of antimicrobial resistance (hygiene, appropriate use, etc.).
- Raise awareness among all healthcare workers and the general public.
- Optimise European Antibiotic Awareness Day.

Cooperation at EU level and European Union actions

- Strengthen cooperation on the links between antimicrobial resistance in humans and in animals and food.
- Address the global dimension of antimicrobial resistance. Action cannot be limited to the EU level and links with international partners and EU external actions are vital (ie. strengthening pharmaceutical policies and health systems in developing countries).
- Monitor the environmental impact of the use of antimicrobials.

ANNEXE 5**QUESTIONNAIRE UTILISE POUR L'ENQUETE DE LA COMMISSION EUROPEENNE : MODELE DE RAPPORT DES ETATS MEMBRES**

**TEMPLATE FOR REPORTING OF MEMBER STATES
ON THE IMPLEMENTATION OF THE COUNCIL RECOMMENDATION OF 15 NOVEMBER 2001
(2002/77/EC) ON THE PRUDENT USE OF ANTIMICROBIAL AGENTS IN HUMAN MEDICINE**

Introduction

In November 2001 the Council adopted a Recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC²³³). This recommendation asks Member States to put in place specific strategies on prudent use of antimicrobial agents aiming to contain antimicrobial resistance. These strategies have to comprise measures in relation to surveillance of antimicrobial resistance, surveillance of antimicrobial use, control and preventive measures, education and training of health professionals, general public information and awareness and research.

Moreover to co-ordinate the implementation of these strategies and for the purpose of information exchange and co-ordination with the Commission and other Member States, the Council recommended that each Member State should have in place an intersectoral co-ordinating mechanism (ICM). After having provided a first report on the implementation of the Recommendation within 2 years of its adoption, Member States are now asked to report to the Commission, with a view to contributing to the follow up of the recommendation at the Community level.

This template for reporting was developed in the format of a questionnaire to facilitate as much as possible your country to report in a concise and comparable manner, allowing for better collation and analysis of the information.

This questionnaire should be returned by **31 October 2008** to:

Béatrice Toussaint Commission Européenne Office HITEC L-2920 LUXEMBOURG	For more information contact: Béatrice Toussaint Tel (direct): +352 4301 37376 E-mail: beatrice.toussaint@ec.europa.eu
--	--

We would appreciate if you could fill out the questionnaire in electronic format and send it by e-mail to: beatrice.toussaint@ec.europa.eu and copy to vincent.houdry@ec.europa.eu.

Thank you for your cooperation.

²³³ http://europa.eu.int/comm/health/ph/others/antimicrob_resist/index_en.htm

**Template for reporting of Member states
on the implementation of the Council Recommendation of 15 November 2001
(2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine**

Contact details respondent:

Contact name: -----
 Position / function of respondent: -----
 Institute / affiliation: -----
 Department: -----
 Address: -----
 City: ----- -Postcode: ----- Country: -----
 Phone: -----
 E-mail: -----

NATIONAL STRATEGY

A. Does your country have a national strategy targeted to contain the problem on antimicrobial resistance? Yes No Under preparation

B If yes, is this strategy translated into an action plan which covers the following topics:

- Surveillance of antimicrobial resistance
 Surveillance of antimicrobial use
 Prudent use of antimicrobial agents
 Detection and control of outbreaks
 Prevention policy
 Education and training of health professionals
 General public information
 Research

C. Are there substantial differences among regions or länder in your country in the strategy taken to contain the problem on antimicrobial resistance? Yes No
 If yes, please fill a questionnaire for each region or länder

D. Are there indicators in place to assess the implementation of the Strategy?
 Yes No

If yes, please list the main indicators:

--

1. Intersectoral co-ordinating mechanism (ICM) on antimicrobial resistance

1.1 Is such a mechanism in place in your country? Yes Under preparation
 If Yes,

1.1.a Was it created by regulation^{234*} or by governmental decision^{235*} [*delete which not appropriate]

If yes, please attach a copy of this regulation or governmental decision

1.1.b Since when? Year:

1.1.c What is the name of the ICM in your language? (Free text):

²³⁴ Regulation must be understood as legal provision

²³⁵ decision must be understood as a political commitment only

1.1.d How would you translate the name of the ICM in English? (Free text):

1.1.e Who is chairing the ICM (name and affiliation):

1.1.f How is the ICM composed?:

Institution	Plenary	Working parties
Ministry of Health	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Medicines agency	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Health insurance	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Institute of epidemiology in charge of antimicrobial resistance	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Reference laboratories	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Hospital sector	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Ambulatory sector/primary care	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Nursing homes/elderly, long term care	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Pharmacist	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Nurses	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Prevention sector	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Ministry of Education	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Ministry of Employment (continuous training)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Animal health	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Food chain safety	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Ministry of Agriculture	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Ministry of Environment	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Ministry of Research	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Professional society	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Patients groups	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Pharmaceutical industry	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Others:	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Total number of Members		
Frequency of the meetings		
Is there minutes for each meeting	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Is there an annual report	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	NA

1.1.g Does the ICM have a written mandate to coordinate the implementation of national strategy:

Yes No

If yes, is it coordinating the following areas?

	Tick as appropriate
Surveillance	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Detection and Control of outbreaks	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Education and training of health professionals	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Information for professionals	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Development of prescription guidelines	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Information for the general public	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Prevention policy	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Research	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Other	please specify:

1.1.h Does the ICM have the mandate to cooperate with the European commission and the other Member States? Yes No

1.1.i Does the ICM manage a budget for its activities? Yes No

If yes: from:

	annual	occasional
The government	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Industry	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Other, please specify:	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

If ICM is under construction,

1.2 When is it foreseen to have it in place? :

1.3 Specific comments on chapter 1:

--

2. Public Surveillance system for antimicrobial resistance

2.1 In your country, is there a surveillance system for antimicrobial resistance in place?

 Yes No**If yes, this surveillance system consists of:**

2.1.a. Participation in European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)?

 Yes No

2.1.b Other surveillance systems:

		Coverage
Surveillance of antimicrobial resistance in hospitals	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	% hospital beds % laboratories
Surveillance of antimicrobial resistance in community	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	% laboratories

2.1.c If other surveillance systems, which micro-organisms are covered?

	Hospitals	Community
<i>Staphylococcus aureus</i> resistant to meticillin (MRSA)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
ESBL-producing Enterobacteriaceae	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<i>S. pneumoniae</i> resistant/intermediate to penicillins	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Enterococci resistant to vancomycin	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<i>Clostridium difficile</i>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Others, specify	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

2.1.d Is the structure of antimicrobial resistance surveillance systems:

 Governmental and continuously implemented As research projects funded by public health grants Performed by independent scientific societies

2.2 Are external quality assurance systems routinely in place in all participating laboratories to verify validity of microbiological and susceptibility test results?

 Yes No

2.2.a If yes, external quality assurance system is conducted by:

 EARSS (assessment performed by NEQAS) A national quality assurance institution or agency2.3 Do the health authorities have access to resistance data Yes No

2.3.a If Yes, what is the level of aggregation?

	Are the data publicly available?	Can they be accessed by the ICM?
Country	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Region	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Sub Region	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Hospital	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

2.3.b If No, specify what are the obstacles/

 Legal status weakness Budget shortage Private ownership Poor IT-support

- 2.4 Is there an operational link between the surveillance services and those in charge of:
 Disease control/Infection control? Yes No
 Outbreak investigation? Yes No
 Veterinary surveillance for antimicrobial resistance? Yes No
 Food chain surveillance? Yes No
 Environnement? Yes No
- 2.5 Are antimicrobial resistance data collated in national reports (in addition to EARSS report)?
 Yes No
- 2.5.a If yes, when was the last report published? Year:
- 2.6 Specific comments on chapter 2

3. Public Surveillance system on prescription and use of antimicrobial agents

- 3.1 In your country, is there a surveillance system for antimicrobial use in place?
 Yes No
- If yes, this surveillance system consists of:**
- 3.1.a Participation in European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)?
 Yes No
- 3.1.b Other surveillance systems: Yes No
- 3.2 Are antimicrobial consumption data collated in national reports (in addition to ESAC report)?
 Yes No
- 3.2.a If yes, when was the last report published? Year:
- 3.3 Are hospitals collecting antimicrobial consumption data? Yes No
- 3.3.a If yes, do the health authorities have access to these individual hospital data?
 Yes No
- 3.3.b If these data are collected by the hospitals, but if the health authorities have no access to these individual data, specify what are the obstacles?
 Legal status weakness
 Private ownership
 Others, please specify:
- 3.4. Are antimicrobial prescribing data in the community available for the prescribers?
 Yes No
- 3.4.a If yes, at which level?
 • National level Yes No
 • Continuing education groups Yes No
 • Individual level Yes No
- 3.4.b If yes, do the health authorities have access to individual prescribing data?
 Yes No
- 3.4.c If these data are available, but if the health authorities have no access to these individual prescribing data, specify what are the obstacles?
 Legal status weakness
 Private ownership
 Others, please specify:
- 3.5 Can available data be broken down by indications? Yes No
 • For total antibiotic consumption Yes No
 • Separately for ambulatory care Yes No
 • Separately for hospitals Yes No

- 3.5.a If yes, is it:
 Continuously as part of the surveillance system
 Through specific research projects
- 3.6 Can available data for hospitals be broken down by:
 • Hospital Yes No
 • Speciality or ward Yes No
- 3.6.a If yes, is it:
 Continuously as part of the surveillance system
 Through specific research projects
- 3.7 Can you link your surveillance data on antimicrobial consumption and on resistance?
 Yes No
- 3.7.a If yes, is it:
 Continuously as part of the surveillance system
 Through specific research projects
 Regional If yes, please state NUTS level:
 • NUTS 1 : 3 to 7 million inhabitants per territorial unit;
 • NUTS 2 : 800 000 to 3 million inhabitants;
 • NUTS 3 : 150 000 to 800 000 inhabitants.
- 3.8 Have you developed indicators to monitor prescribing practices of antimicrobial agents?
 • In ambulatory care? Yes No
 • In hospitals? Yes No
- 3.9 Are you co-ordinating actions for improvement in prescribing practices?
 • In ambulatory care? Yes No
 • In hospital? Yes No
- 3.10 Antimicrobial consumption in animals:
 3.10.a Is there a surveillance system for antimicrobial consumption in animals in place?
 Yes No
- 3.10.b Are there actions for improvement of prescribing practices by veterinaries?
 Yes No
- 3.11 Specific comments on chapter 3:

4. Control and preventive measures

- 4.1 What do you think is the percentage of systemic antibiotics sold in your country without a prescription in pharmacies (percentage of the total antibiotics used in the community) including cases situation when prescription can be provided a posteriori)
 0%
 Less than 1%
 1-5%
 5-10%.
 > 10%, please specify percentage:
- 4.1.a Is your country taking measures to enforce regulations for prescription-only use of systemic antimicrobials? Yes No

If yes, what measures?

- 4.2 Did you re-evaluate recently the marketing authorisation of topical (non systemic) medicines containing antibiotics sold without prescription? Yes No
- 4.3 Does your national regulation regarding promotion of antibiotics go further than the European directive on advertising for drugs²³⁶ Yes No
- 4.3.a If yes, specify:

4.4 **Guidelines on appropriate use of antimicrobials:**

	Are there guidelines on appropriate use of antimicrobials in	Are they endorsed by the public health authorities	Did you assess the compliance of the prescribers to the guidelines?	Did you evaluate the impact of the guidelines on antimicrobial prescribing practices?
Ambulatory practice				
Otitis media	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Acute Sinusitis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Acute exacerbation of chronic Sinusitis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Tonsillopharyngitis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Bronchiolitis among children	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Acute bronchitis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Community acquired pneumonia	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Acute exacerbation of chronic bronchitis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Urinary tract infection	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Gastro-intestinal tract infection	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Others (specify):	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Hospital care				
Surgical prophylaxis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Urinary tract infection	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Surgical site infection	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Blood stream infection	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Hospital acquired pneumonia	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Others (specify):	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

- 4.5 Do you have guidelines for hand hygiene? Yes No

- 4.5a Did you assess the compliance of the health care workers to the guidelines?
 Yes No

- 4.6 Do you have a national programme for hospital hygiene and infection control in place?
 Yes No

- 4.7 Did you assess the impact of the hygiene and infection control required measures on incidence of some infections in:

hospitals	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
nursing homes	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

- 4.8 Do you have national or regional networks for surveillance of:

	National	Regional
Surgical site infections	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Infections in Intensive Care Unit	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Nosocomial bloodstream infections	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Hospital-wide nosocomial infections (e.g. repeated point prevalence surveys)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

²³⁶ Directive 92/28/CEE of 31 mars 1992

4.9 Is it mandatory to have an infection control committee?

for each hospital	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
for each nursing home	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

4.9.a Is the health care institution management participating in the infection control committee?

in hospitals	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
in nursing homes	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

4.10 Are there legal requirements/ national recommendations for the number of infection control nurses?

for each hospital	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
for each nursing home	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

4.11 Do you have national guidelines for prevention and control of?

	Hospitals	Nursing homes
Health care associated infections (in general)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Multi-drug resistant bacteria (in general)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<i>Staphylococcus aureus</i> resistant to meticillin MRSA	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<i>Clostridium difficile</i>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Enterococci resistant to vancomycin	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
MDR gram negatives (eg: ESBL producing Enterobacteriaceae or carbapenem resistant organisms...)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
MDR-TB and XDR-TB	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

4.12 Do you have recommendation on vaccination against *Streptococcus pneumoniae*?

- Among children Yes No
- Among elderly Yes No

4.13 Do you assess the evolution of invasive pneumococcal infections?

- Among children Yes No
- Among elderly Yes No

4.14 Specific comments on chapter 4:

--

5. Education and training of health professionals

5.1 Does the curriculum include the following matters related to antimicrobial resistance?

Curriculum	Hygiene and infection control	Appropriate use of antimicrobials	Vaccination programmes	Antimicrobial resistance
Medicine	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
Pharmacy	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
Dentistry	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	NA	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Nursing	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
Veterinary	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			

5.2 Were there requirements in 2006/2007 for non-sponsored continuing education of the following professions about:

	Hygiene and infection control	Appropriate use of antimicrobials	Vaccination programmes and their role in preventing infection	The problem of antimicrobial resistance
Medical doctors	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Pharmacists	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Dentists	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	NA	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Nurses	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Veterinarians	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

5.3 Were there in 2006/2007 campaigns on raising awareness on antimicrobial resistance directed towards the following professions:

Medical doctors	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Pharmacists	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Dentists	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Nurses	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Veterinarians	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No

5.4 Specific comments on chapter 5:

--

6. General public information

6.1 Have there been any reports in your country on the knowledge and/or perception of the general public in 2006/2007 on:

	General public
the problem of antimicrobial resistance	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
the inappropriate use of antimicrobials	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
vaccination programmes and their role in preventing infection	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
the importance of hygiene	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

6.2 Has there been in the last 2 years a campaign (regional/national) in your country (and to whom was it directed) to raise awareness on:

targeted to:	General public	Patient associations	Patients
the problem of antimicrobial resistance	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
the inappropriate use of antimicrobials	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
vaccination programmes and their role in preventing infection	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
the importance of hygiene	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

6.3 Specific comments on chapter 6:

--

7. National research initiatives

7.1 Is there a National plan for research on antimicrobial resistance?

Yes No

7.2 Is the Intersectoral mechanism involved in the development of this plan?

Yes No

7.3 Please provide a separate list of governmentally supported on-going research projects in the following fields (relating to the containment of antimicrobial resistance, Council Recommendation III 4. a-g):

- a) the mechanisms of emergence and spread of antimicrobial resistance among humans and from animals to man;
- b) the relationship between antimicrobial resistance, resistance mechanisms, clonality, and use of antimicrobial agents;
- c) the results of intervention strategies in the community and hospitals to improve the prudent use of antimicrobial agents;
- d) the accuracy of diagnostic tools and the development of rapid and reliable diagnostic and susceptibility testing;
- e) the development of new modalities for prevention and treatment of infections;
- f) the development of alternatives to antimicrobial agents to contain the spread of infections, and

- g) The development of new surveillance methods to contain antimicrobial resistance.
 h) New ways to use “old” existing antimicrobials (dosages, combinations, duration of treatment, indications etc)

7.4 Specific comments on chapter 7:

--

8 Improvement since the first report on implementation of the Council recommendation

Item	First report on implementation*	Current situation*
<i>ICM annual report</i>		
<u>Antimicrobial resistance surveillance national system:</u>		
- % of participating laboratories		
- % Meticillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> from clinical isolates in hospitals		
<u>Surveillance system on use of antimicrobial agents:</u>		
- Surveillance of antimicrobial consumption: % population coverage (community)		
- Surveillance of antimicrobial consumption: % hospitals reporting annual data		
- Antimicrobial consumption: data expressed in defined daily doses per 1,000 inhabitants per day (DID)		
- Antimicrobial consumption: data expressed in daily defined doses (DDD)/ 100 patient-days (hospitals),		
<u>Control and preventive measures:</u>		
- % of systemic antibiotics sold without prescription		
- Number of national guidelines on <u>appropriate use of antimicrobials</u>		
- % of hospitals meeting requirements for the number of infection control nurses per bed (if relevant)		

* Please, indicate data and specify source and year of data collection when available

8.1 Specific comments on chapter 8:

--

Glossary:

Ambulatory=Community: terms opposite to hospitals and healthcare institutions

Nursing home: means institutions taking care of elderly or disabled people

Curriculum: academic programme defined by the Public Authorities to graduate

Continuing education: program of training planned for the employees or the healthcare workers acting in their function.

ANNEXE 6

QUESTIONNAIRE UTILISE POUR LE RECUEIL DES TEXTES OFFICIELS

**NATIONAL LEGAL FRAMEWORK AND GUIDANCE ON PRUDENT
USE OF ANTIBIOTICS IN EUROPEAN COUNTRIES**

1. National legal framework and guidance on prudent use of antibiotics

- Please cross the box on the left if there is a national legal text (law, decree, circular, Governmental decision) or a guidance or decision (from a national agency, public health institute or the health insurance system), regarding the topic mentioned. If possible indicate the title of the document and its translation in English and/or the website link.
- Please provide a copy of the texts and documents or the website link

Text	Topic	Title of the document (s) or website link, if available
Legal framework on national organisation for prudent use of antibiotics		
<input type="checkbox"/>	National <u>strategy</u> on the prudent use of antibiotics and antimicrobial resistance prevention (1)	
<input type="checkbox"/>	National <u>action plan</u> for prudent use of antibiotics and antimicrobial resistance prevention (1)	
<input type="checkbox"/>	National committee for prudent use of antibiotics (2)	
<input type="checkbox"/>	National team in charge of the national action plan for prudent use of antibiotics, in the department of Health, medicine agency and/or public health institute	
Legal framework for implementation of actions for prudent use of antibiotics		
<input type="checkbox"/>	Surveillance of antibiotic consumption	
<input type="checkbox"/>	Surveillance of antimicrobial resistance (e.g. mandatory reporting of MRSA, mandatory or voluntary annual surveys)	
<input type="checkbox"/>	Prudent use of antibiotics: organisation in hospitals (e.g. role of pharmacist, clinical pharmacist, committees, antimicrobial management team)	
<input type="checkbox"/>	Prudent use of antibiotics: national guidelines for prescription	
<input type="checkbox"/>	Prudent use of antibiotics: Actions/pharmaceutical companies (e.g. control of advertising, best practices for pharmaceutical representatives) (3)	
<input type="checkbox"/>	Prevention and management of communicable diseases: infection control in hospitals	
<input type="checkbox"/>	Education and continuing training of healthcare professionals on prudent use of antibiotics	
<input type="checkbox"/>	Assessment/control of legal framework and guidance implementation in the community, by general practitioners, pharmacists, laboratories (e.g. with inspections or doctor visits, sanctions)	
<input type="checkbox"/>	Assessment/control of legal framework and guidance implementation by hospitals (e.g. with resources and process indicators collected via auto-declaration or hospital inspection)	
<input type="checkbox"/>	Other topics, specify:	

(1) If the national strategy and/or action plan is mentioned in a law, decree or other legal document on public health in general, please provide references of the text

(2) Intersectoral mechanism according to the Council recommendation 2002/77/EC

(3) National legal framework in addition to European regulation

2. National reports on implementation of actions for prudent use of antibiotics

- Please cross the box on the left if there is a report regarding the topic mentioned. If possible indicate the title of the document and its translation in English and/or the website link, if available.

- Please provide a copy of the document or the website link

NB: if a report is under progress, please indicate the date of issue

	Type of document	Title of the document(s) enclosed or website link
<input type="checkbox"/>	Report on assessment of the implementation of the national action plan for prudent use of antibiotics	
<input type="checkbox"/>	Report/document based on indicators used to monitor the impact of the action plan for prudent use of antibiotics in hospitals and/or the community (e. g. process indicators in hospital or for general practitioners, antibiotic consumption)	

3. Budget

- Please indicate if there is an annual budget dedicated to the national action plan for prudent use of antibiotics, and if available, its amount in 2007 and in 2008

2007:

2008:

- Please indicate if there are other mechanisms contributing to funding such as financial incentives for hospitals, impact of adherence to guidelines on reimbursement of medicines or medical consultations.

4. National campaigns

Please validate the information below:

A national campaign to increase public awareness on prudent use of antibiotics was carried out

Website:

5. Comments

- Please indicate if there is regional variation in the legal framework and guidance for prudent use of antibiotics. Please describe.

- Please add here your possible, additional comments on national perspectives, challenges, other data collected at a national or regional level on barriers in implementation of best practices, behavioural studies, etc.

ANNEXE 7	ANALYSE DES CORRESPONDANCES MULTIPLES entre cadre juridique et indicateurs de l'utilisation des antibiotiques et des résistances bactériennes Description des variables et des résultats de l'analyse
-----------------	--

1 - Description des variables

Les variables « actives » utilisées dans le calcul des correspondances multiples et prises en compte dans la construction des différents axes sont celles représentant le cadre juridique ainsi que des indicateurs de résistance bactérienne et d'utilisation des antibiotiques. Par rapport à une analyse en composantes principales, chaque modalité d'une variable est représentée par un point (par exemple la présence d'un élément et l'absence de cet élément seront chacune représentées par un point). Les variables utilisées sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Les Etats constituent des variables illustratives (ou points illustratifs) : ils sont introduits *a posteriori* et sont représentés sur les graphiques pour visualiser leur position par rapport aux différentes modalités des variables.

Variable	Source	Nombre de modalités	Modalités
N-Strat stratégie et le plan d'actions nationaux	Cadre juridique	2	N-Strat-Yes si la stratégie et le plan d'actions constituent un texte formellement adopté par le Ministère ou le gouvernement N-Strat-No si pas de stratégie ou si non formellement adoptée (cas de NL)
Year N-Strat Année d'adoption de la stratégie	Cadre juridique	3	Year N-Strat-<2002 si antérieur à 2002 Year N-Strat-2002-2007 si antérieur à 2007 Year N-Strat-No si après 2007 ou pas de stratégie
ICM Commission nationale	Cadre juridique	3	ICM-No si pas de commission, ICM-WG si groupe de travail sans texte de création, ICM-WG_MoH-reg si texte officiel de création fourni
Campaign Campagne d'information du grand public	Cadre juridique	3	Campaign-No si pas de campagne Campaign-1ou2 si campagnes ponctuelles ou régionales Campaign-Repeated actions si campagnes conduites pendant au moins 3 ans et sur le plan national
HCAI Liens avec la politique de lutte contre les infections associées aux soins	Cadre juridique	2	HCAI-Yes si liens forts entre les deux stratégies HCAI-No si pas de relation (ou pas de programme)
CAM-surv Surveillance des consommations d'antibiotiques en ville	Cadre juridique	2	CAM-Surv-Yes si encadrement de la surveillance et publication régulière de données sur les consommations de ville CAM-Surv-No sinon
HAM-surv Surveillance des consommations d'antibiotiques à l'hôpital	Cadre juridique	2	HAM-surv-Yes si textes sur la surveillance de la consommation à l'hôpital HAM-surv-No sinon
AMR-surv Surveillance de la résistance	Cadre juridique	2	AMR-surv-Yes si des textes encadrent la surveillance de la résistance AMR-surv-No1 si reg ou law

Variable	Source	Nombre de modalités	Modalités
PrudUse-Orga Organisation hospitalière pour le bon usage des antibiotiques	Cadre juridique	3	PrudUse-Orga-No : pas de textes PrudUse-Orga-Recom : des recommandations existent PrudUse-Reg : une réglementation existe
Nguid Recommandations nationales de traitement	Cadre juridique	2	Nguid-Yes des recommandations nationales de traitement sont reconnues par les autorités sanitaires Nguid-No sinon
IC Prévention des infections associées aux soins	Cadre juridique	2	IC-Recom : des recommandations existent IC-Regulation-Law si des textes réglementaires ou législatifs existent
H-Ass Evaluation des actions à l'hôpital	Cadre juridique	2	H-Ass-Leg si un encadrement existe H-Ass-No sinon
Rep-NAP Bilan de la stratégie nationale	Cadre juridique	2	Rep-NAP-Yes si au moins un bilan de la stratégie nationale a été publié Rep-NAP-No sinon
Rep-Indi Rapports sur la situation épidémiologique	Cadre juridique	2	Rep-Indi-Yes si des rapports réguliers sont accessibles au niveau national, basés sur des indicateurs Rep-Indi-No sinon
AB-hosp Rapports sur la consommation à l'hôpital	Cadre juridique	2	AB_hosp-Yes si des rapports de consommation d'antibiotiques hospitalière rapportée à l'activité pour 1000 JH sont disponibles AB_hosp-No si non
AMR-SA Fréquence du SARM	EARSS	2	AMR_SA-High si > médiane=20% en 2002 AMR_SA-Low si < médiane=20% en 2002
AMR-EC Fréquence de <i>E. coli</i> résistant aux fluoroquinolones (FQ)	EARSS	2	Résistance aux FQ de <i>E. coli</i> en 2008 : médiane=19% AMR_EC-High si > médiane, AMR_EC-Low si < médiane
AB-use Consommation d'antibiotiques en soins de ville	ESAC	2	Médiane de consommation ambulatoire en 2002 = 16,6 DDJ/1000 Hab./jour AB_use-High > médiane AB_use-Low si < médiane
FQ-var : % d'évolution de la consommation de fluoroquinolones entre 2003 et 2007 en soins de ville	ESAC	2	Médiane d'évolution de la consommation de fluoroquinolones entre 2003 et 2007 en soins de ville = +10% FQ_Var-High si évolution > médiane FQ_Var-Low si < médiane
Eurob-Cons % personnes déclarant avoir pris des antibiotiques dans les 12 mois	Eurobaromètre 2009	2	Eurob_cons-High si % > médiane = 40% Eurob_cons-Low si < médiane
Eurob-PercRole % personnes déclarant que chacun a un rôle dans le bon usage des antibiotiques	Eurobaromètre 2009	2	Eurob_PercRole-High si % > médiane = 81% Eurob_PercRole-Low si < médiane

Les variables contribuant de façon importante à l'inertie des trois premiers axes (cf résultats de l'analyse ci-après : tableaux « Contributions partielles à l'inertie ») ont été représentées

en figures 22 et 23 dans le corps du texte. Les principales variables définissant chaque axe ont permis de les caractériser. Pour l'interprétation, les positions relatives des variables entre elles et par rapport aux trois premiers axes ont été prises en compte en tenant compte du fait que dans une analyse des correspondances multiples, les oppositions ont davantage de valeur que les proximités.

2 - Données de l'analyse des correspondances multiples (CORRESP Procedure sur SAS)

Décomposition de l'inertie et du Khi 2					
Valeur singulière	Inertie principale	Khi 2	Pourcentage	Pourcent. cumulé	7 14 21 28 35
					-----+-----+-----+-----+-----
0.63149	0.39877	476.53	33.50	33.50	*****
0.48015	0.23055	275.50	19.37	52.86	*****
0.40274	0.16220	193.83	13.63	66.49	*****
0.35278	0.12445	148.72	10.45	76.94	*****
0.29733	0.08841	105.64	7.43	84.37	*****
0.23065	0.05320	63.57	4.47	88.84	***
0.21766	0.04738	56.61	3.98	92.82	***
0.17171	0.02948	35.23	2.48	95.29	**
0.15445	0.02386	28.51	2.00	97.30	*
0.12955	0.01678	20.06	1.41	98.71	*
0.12407	0.01539	18.40	1.29	100.00	*
Total	1.19048	1422.59	100.00		
Degrés de liberté = 2025					

Coordonnées des colonnes					
	Dim1	Dim2	Dim3	Dim4	Dim5
N-Strat-No	0.8131	0.1020	0.2737	-0.3455	0.1079
N-Strat-Yes	-0.8131	-0.1020	-0.2737	0.3455	-0.1079
Year N-Strat-2002-2007	-0.8167	-0.8546	0.3219	-0.2134	-1.5356
Year N-Strat-<2002	-1.2808	0.6101	-0.2298	0.2436	0.6727
Year N-Strat-No	0.7823	-0.0173	0.0065	-0.0434	0.1504
ICM-No	0.7455	0.6038	-0.5247	-1.1741	-0.1052
ICM-WG	1.0182	-0.6106	-1.0646	1.4628	0.0541
ICM-WG_MoH-reg	-0.6104	-0.0843	0.5290	0.0852	0.0296
Campaign- 1 or 2	0.3046	1.2603	-0.2098	-0.5165	0.3812
Campaign-No	0.4593	-1.0317	-0.2287	0.0365	0.1460
Campaign-Repeated actions	-0.8026	0.3443	0.4432	0.3417	-0.4683
HCAI-No	0.8546	0.1180	-0.7407	-0.1193	-0.0415
HCAI-yes	-0.6104	-0.0843	0.5290	0.0852	0.0296
CAM-Surv-No	0.0980	0.1250	0.2502	0.5614	0.0761
CAM-Surv-Yes	-0.1960	-0.2500	-0.5004	-1.1229	-0.1523
HAM-Surv-No	0.8726	0.1632	0.1673	0.2354	0.1450
HAM-Surv-Yes	-0.8726	-0.1632	-0.1673	-0.2354	-0.1450
AMR-Surv-No	1.0556	0.7424	0.1766	-0.0448	-0.3108
AMR-Surv-Yes	-0.5278	-0.3712	-0.0883	0.0224	0.1554
PrudUse-Orga-No	0.5482	-0.5464	-0.7635	-0.2539	-0.1170
PrudUse-Orga-Recom	0.0402	0.0529	1.2452	0.1829	0.9674
PrudUse-Regulation	-0.7153	0.6434	0.0205	0.1802	-0.5794
Nguid-No	1.0574	0.1739	-0.6551	0.9165	-0.2612
Nguid-Yes	-0.3525	-0.0580	0.2184	-0.3055	0.0871
IC-Recom	0.4159	-1.2577	1.8944	-0.1776	1.7080
IC-Regulation-Law	-0.0378	0.1143	-0.1722	0.0161	-0.1553
HAss-No	0.6404	-0.1382	0.2417	-0.4175	-0.0888
HAss- Leg	-0.8965	0.1935	-0.3384	0.5844	0.1243

Coordonnées des colonnes					
	Dim1	Dim2	Dim3	Dim4	Dim5
Rep-NAP-No	0.6350	-0.2125	0.0119	-0.1441	-0.0270
Rep-NAP-Yes	-1.2699	0.4251	-0.0238	0.2883	0.0541
Rep_Indi-No	0.9615	1.1448	1.0092	0.1470	-0.6698
Rep_Indi-Yes	-0.1923	-0.2290	-0.2018	-0.0294	0.1340
AMR_SA-High	-0.5139	0.7686	-0.1185	-0.1088	-0.0470
AMR_SA-Low	0.5139	-0.7686	0.1185	0.1088	0.0470
AMR_EC-High	0.6229	0.5177	-0.1507	0.3077	0.1340
AMR_EC-Low	-0.6229	-0.5177	0.1507	-0.3077	-0.1340
AB_use-High	-0.1708	0.7848	0.2511	-0.1589	-0.1704
AB_use-Low	0.1708	-0.7848	-0.2511	0.1589	0.1704
AB_hosp-Yes	-0.5913	-0.4477	0.2089	-0.3935	0.0909
AB_hosp-No	0.5913	0.4477	-0.2089	0.3935	-0.0909
FQ_Var-High	-0.3575	0.1943	-0.6707	-0.1410	0.5000
FQ_Var-Low	0.3575	-0.1943	0.6707	0.1410	-0.5000
Eurob_cons-High	-0.3693	0.9483	-0.2611	-0.2150	0.3039
Eurob_cons-Low	0.2638	-0.6774	0.1865	0.1536	-0.2171
Eurob_PercRole-High	-0.6626	-0.2446	-0.3715	0.0509	-0.0664
Eurob_PercRole-Low	0.9276	0.3424	0.5201	-0.0713	0.0929

Coordonnées supplémentaires des colonnes					
	Dim1	Dim2	Dim3	Dim4	Dim5
AT	1.4392	-0.4883	-0.5324	1.1567	-0.2971
BE	-1.2371	-0.1300	0.5944	0.4222	-1.8019
DE	0.5971	-0.7329	-1.5968	1.7690	0.4053
DK	0.2404	-1.1000	-0.9583	-1.7165	0.1829
ES	1.1359	1.7429	0.1638	-0.1761	-0.8918
FR	-1.4886	0.5112	-0.3132	-0.2963	0.0838

Coordonnées supplémentaires des colonnes					
	Dim1	Dim2	Dim3	Dim4	Dim5
IE	-1.0823	0.8697	-0.0134	0.2563	1.6419
IT	0.8602	1.1684	-0.7796	-1.6297	0.3933
LU	0.7871	0.5467	1.8545	0.4701	-0.4477
NL	0.4159	-1.2577	1.8944	-0.1776	1.7080
SE	-0.3962	-1.5793	0.0495	-0.8491	-1.2692
UK	-1.2715	0.4493	-0.3629	0.7709	0.2925

Contributions partielles à l'inertie						Contributions partielles à l'inertie					
	Dim1	Dim2	Dim3	Dim4	Dim5		Dim1	Dim2	Dim3	Dim4	Dim5
N-Strat-No	0.0395	0.0011	0.0110	0.0228	0.0031	IC-Reg-Law	0.0002	0.0025	0.0080	0.0001	0.0119
N-Strat-Yes	0.0395	0.0011	0.0110	0.0228	0.0031	HAss-No	0.0286	0.0023	0.0100	0.0389	0.0025
Year Strat-2002-2007	0.0133	0.0251	0.0051	0.0029	0.2117	HAss-Leg	0.0400	0.0032	0.0140	0.0545	0.0035
Year Strat-<2002	0.0490	0.0192	0.0039	0.0057	0.0609	Rep-NAP-No	0.0321	0.0062	0.0000	0.0053	0.0003
Year Strat-No	0.0426	0.0000	0.0000	0.0004	0.0071	Rep-NAP-Yes	0.0642	0.0124	0.0001	0.0106	0.0005
ICM-No	0.0166	0.0188	0.0202	0.1319	0.0015	Rep_Indi-No	0.0184	0.0451	0.0498	0.0014	0.0403
ICM-WG	0.0206	0.0128	0.0555	0.1365	0.0003	Rep_Indi-Yes	0.0037	0.0090	0.0100	0.0003	0.0081
ICM- reg	0.0260	0.0009	0.0479	0.0016	0.0003	AMR_SA-High	0.0158	0.0610	0.0021	0.0023	0.0006
Campaign-1-2	0.0028	0.0820	0.0032	0.0255	0.0196	AMR_SA-Low	0.0158	0.0610	0.0021	0.0023	0.0006
Campaign-No	0.0105	0.0916	0.0064	0.0002	0.0048	AMR_EC-High	0.0232	0.0277	0.0033	0.0181	0.0048
Campaign-Repeated actions	0.0256	0.0082	0.0192	0.0149	0.0394	AMR_EC-Low	0.0232	0.0277	0.0033	0.0181	0.0048
HCAI-No	0.0363	0.0012	0.0671	0.0023	0.0004	AB_use-High	0.0017	0.0636	0.0093	0.0048	0.0078
HCAI-yes	0.0260	0.0009	0.0479	0.0016	0.0003	AB_use-Low	0.0017	0.0636	0.0093	0.0048	0.0078
CAM-Surv-No	0.0008	0.0022	0.0123	0.0804	0.0021	AB_hosp-Yes	0.0209	0.0207	0.0064	0.0296	0.0022
CAM-Surv-Yes	0.0015	0.0043	0.0245	0.1608	0.0042	AB_hosp-No	0.0209	0.0207	0.0064	0.0296	0.0022
HAM-Surv-No	0.0455	0.0027	0.0041	0.0106	0.0057	FQ_Var-High	0.0076	0.0039	0.0660	0.0038	0.0673
HAM-Surv-Yes	0.0455	0.0027	0.0041	0.0106	0.0057	FQ_Var-Low	0.0076	0.0039	0.0660	0.0038	0.0673
AMR-Surv-No	0.0444	0.0379	0.0031	0.0003	0.0173	Eurob_cons-High	0.0068	0.0774	0.0083	0.0074	0.0207
AMR-Surv-Yes	0.0222	0.0190	0.0015	0.0001	0.0087	Eurob_cons-Low	0.0048	0.0553	0.0060	0.0053	0.0148
PrudUse-Orga-No	0.0150	0.0257	0.0713	0.0103	0.0031	Eurob_Perc Role-High	0.0306	0.0072	0.0236	0.0006	0.0014
PrudUse-Orga-Recom	0.0000	0.0001	0.1138	0.0032	0.1260	Eurob_Perc Role-Low	0.0428	0.0101	0.0331	0.0008	0.0019
PrudUse-Regulation	0.0204	0.0285	0.0000	0.0041	0.0603						
Nguid-No	0.0334	0.0016	0.0315	0.0804	0.0092						
Nguid-Yes	0.0111	0.0005	0.0105	0.0268	0.0031						
IC-Recom	0.0017	0.0272	0.0878	0.0010	0.1309						

Cadre juridique du bon usage des antibiotiques : analyse comparative dans 12 Etats de l'Union européenne et étude de l'impact sur l'utilisation des antibiotiques dans des établissements de santé du Sud-Ouest de la France

Résumé

Pour enrayer la progression des résistances bactériennes aux antibiotiques (AB), liée, en partie, à un mésusage de ces médicaments, l'Union européenne (UE) s'est mobilisée en adoptant, en 2001, une recommandation prônant un usage prudent des AB. En 2008, sous l'égide de la Commission européenne, nous avons évalué la mise en œuvre de cette recommandation et son impact dans les Etats membres, et nous avons réalisé une analyse du cadre juridique développé dans 12 de ces Etats. De plus, une étude a été conduite entre 2005 et 2009 sur 74 établissements de santé (ES) volontaires du Sud-Ouest de la France pour identifier l'impact du cadre juridique sur l'évolution des consommations d'AB. Les Etats de l'UE ont engagé un grand nombre d'actions pour rationaliser l'utilisation des AB, mais des progrès dans le champ de l'évaluation demeurent nécessaires. Il ressort de l'analyse sur 12 Etats qu'un cadre juridique plus important semble associé à une plus grande sensibilisation de la population générale et à une meilleure maîtrise de la consommation de fluoroquinolones. Dans les ES du Sud-Ouest, les politiques locales de bon usage des AB ont progressé. Une combinaison de mesures telles que la présence d'un référent « AB », l'organisation de formations et le recours à des prescriptions à durée limitée, était associée à une réduction significative de la consommation des fluoroquinolones. L'amélioration de l'utilisation des AB implique de préciser les conditions d'efficacité optimale des actions et de renforcer l'encadrement juridique dans les Etats de l'UE, notamment en matière de surveillance, d'évaluation, de moyens d'incitation, en l'adaptant aux caractéristiques nationales.

Mots-clés : Antibiotiques, cadre juridique, Union européenne, étude multicentrique, bon usage

Titre et résumé en anglais

Legal framework and guidance on prudent use of antibiotics.

Comparative analysis in twelve Member States of the European Union and impact on antibiotic use in French south western hospitals

Antimicrobial resistance (AMR) is a public health problem worldwide. As antibiotic (AB) use is one of the drivers of AMR, the Council of the European Union adopted in 2001 a recommendation on the prudent use of antimicrobial agents. To analyze the way Member States (MS) had implemented this recommendation and to approach its efficacy, we performed a survey under the auspices of the European Commission in 2008, completed by a thorough analysis of the legal framework in twelve Member States. In addition, relationships between AB stewardship programmes (ABS) and trends in AB consumption were studied from 2005 to 2009 in 74 voluntary hospitals in Southwestern France. MS had implemented a broad range of activities to improve AB use, but differences were seen namely in evaluation systems. Further analysis in 12 MS highlighted discrepancies regarding the scope of the legal framework, incentives for its enforcement, and means of evaluation. A legal framework regarding surveillance and national organisation seemed in favor of higher citizens' knowledge and awareness and appeared to be associated with lower increase in fluoroquinolone (FQ) use. In French hospitals, ABS had sharply improved and AB consumption remained stable when adjusted on activity. The presence of an antibiotic advisor combined with provision of training and use of prescriptions with stop-orders was associated with a significant decrease in FQ use. Progress in the use of AB could be achieved by sharing experience on best practices and by enforcing legal framework, tailored to MS organisation and epidemiology, targeting activities such as surveillance and evaluation

Key words : antibiotic use, legal framework, European Union, multicentre survey, antibiotic stewardship programmes

Adresse du laboratoire

INSERM U657, Pharmaco-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations

Université Victor Segalen Bordeaux 2

146, rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux cedex - FRANCE