

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine.

L'Académie dans sa séance du mardi 14 janvier 2020, a adopté le texte de ce rapport par 61 voix pour, 2 voix contre et 5 abstentions.

## La lutte contre l'antibiorésistance dans la politique nationale de santé

### *Public health policies to prevent antimicrobial resistance*

MOTS-CLÉS: Résistance aux antibiotiques, Santé publique, Recommandations

KEY WORDS: Drug Resistance, microbial; Public health; Recommendations

Anne-Claude CRÉMIEUX<sup>1</sup> (rapporteur), Laurence ARMAND LEFÈVRE<sup>2</sup>, Vincent JARLIER<sup>3</sup>, Marie-Cécile PLOY<sup>4</sup> et Yves BUISSON<sup>5</sup> pour la Commission VII (maladies infectieuses et tropicales).

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le sujet abordé.**

<sup>1</sup> Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, Service des maladies infectieuses, Hôpital Saint Louis, APHP, Université de Paris.

<sup>2</sup> Service de bactériologie, Hôpital Bichat, APHP Université de Paris

<sup>3</sup> Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine, Université Paris 6

<sup>4</sup> UMR 1092, Université de Limoges, CHU de Limoges

<sup>5</sup> Membre de l'Académie nationale de médecine

## RÉSUMÉ

Les antibiotiques et les progrès des vaccins et de l'hygiène ont fait chuter la mortalité liée aux maladies infectieuses. Cet acquis est menacé par la prescription incontrôlée d'antibiotiques, principale cause de la progression de la résistance bactérienne. Alors qu'en 2001 des campagnes d'information avaient permis de réduire la consommation communautaire d'antibiotiques de près de 25 %, leur consommation augmente depuis 2004, dépasse de 30 % la moyenne européenne et situe la France au 4<sup>e</sup> rang derrière la Grèce, la Roumanie et l'Espagne. Une régulation de la prescription doit être mise en œuvre sans délai, associée à des campagnes d'information visant les professionnels et le public. Préserver l'avenir des antibiotiques est une urgence qui doit s'intégrer dans les préoccupations de développement durable auxquelles nos concitoyens sont de plus en plus sensibles. L'Académie nationale de médecine recommande de faire de la lutte contre l'antibiorésistance une grande cause nationale ; de limiter le remboursement de l'antibiothérapie curative à sept jours, de généraliser l'aide à la prescription d'antibiotiques dans les établissements de santé et dans la communauté ; de renforcer la couverture vaccinale et les actions d'hygiène préventive ; enfin de promouvoir la recherche.

## SUMMARY

Antibiotics together with vaccination and hygiene reduced mortality from infectious diseases. This achievement is threatened by the progression of microbial resistance largely related to misuse of antibiotics. While in 2001, national campaigns reduced the consumption of antibiotics in the community by almost 25%, antibiotic prescription has increased since 2004, exceeding in France the European average by 30% and making France the fourth higher antibiotic consumer behind Greece, Romania and Spain. To overcome this public health challenge innovative measures to regulate prescription, but also hygiene and vaccination, must be implemented and combined with major campaigns aimed at professionals and the public. Preserving the future of antibiotics is an emergency that must be integrated into the sustainable development concerns that our citizens are increasingly sensitive to. The National Academy of Medicine recommends making the fight against antibiotic resistance a major national cause; to limit the reimbursement of curative antibiotic therapy to seven days, to generalize aid for the prescription of antibiotics in health establishments and in the community; to strengthen vaccination coverage and preventive hygiene actions; finally to promote research.

## I. INTRODUCTION

L'émergence de l'antibiorésistance avait été annoncée par Alexander Fleming dès 1945 et concerne désormais toutes les bactéries et tous les antibiotiques. En 2001, la France était le premier prescripteur européen d'antibiotiques et connaissait des niveaux d'antibiorésistance parmi les plus élevés d'Europe, tant pour les pneumocoques résistants à la pénicilline en ville que pour les staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) à l'hôpital. Un premier Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques a été mis en place en 2001 sur la base d'un rapport d'experts [1], suivi d'une campagne de communication au slogan célèbre : *Les antibiotiques c'est pas automatique*. Cette campagne avait permis en 5 ans d'éviter 27 millions de prescriptions d'antibiotiques en ville et de réduire d'environ 25 % la prescription hivernale d'antibiotiques chez l'enfant [2]. Avec l'introduction du vaccin anti-pneumococcique dans le calendrier vaccinal des nourrissons, elle avait contribué à réduire de moitié le taux de pneumocoques résistants à la pénicilline. Parallèlement, la rationalisation de la prescription hospitalière d'antibiotiques et un programme de contrôle de la transmission croisée de bactéries multirésistantes fondé sur l'hygiène des mains et l'organisation des soins ont permis une forte réduction des taux de SARM. Ces données montrent que la prescription d'antibiotiques peut être maîtrisée par des actions de santé publique et que ce contrôle participe à la réduction des résistances bactériennes. La situation s'est depuis dégradée. La consommation d'antibiotiques a augmenté à partir de 2005, particulièrement dans le secteur de ville qui représente 93 % des prescriptions [3]. La France dépasse aujourd'hui de 30 % la moyenne européenne de leur consommation [4]. Les infections à entérobactéries multirésistantes productrices de bêta-lactamases contre lesquelles on ne dispose plus que de rares antibiotiques de dernière ligne progressent partout dans le monde, y compris en France. Encore rares en France grâce à la mise en place de mesures de dépistage et d'isolement strict, les impasses thérapeutiques dues à des bactéries résistant même aux antibiotiques de dernière ligne deviennent fréquentes dans les pays voisins comme la Grèce et l'Italie. L'Académie nationale de médecine (ANM), préoccupée depuis plusieurs années par l'évolution de la résistance aux antibiotiques [5], propose des recommandations nouvelles pour répondre efficacement à cette menace pour la santé publique.

## II. MÉTHODOLOGIE

La Commission VII a examiné la littérature en se limitant à l'usage des antibiotiques chez l'homme. Elle a auditionné les experts suivants :

Antoine ANDREMONT (laboratoire de bactériologie, Faculté de Médecine Université Paris-Diderot)

Christian BRUN-BUISSON (CHU Henri Mondor), délégué à l'antibiorésistance au ministère des Solidarités et de la Santé sur « *Le programme national de lutte contre l'antibiorésistance* »

Bruno COIGNARD (Santé publique France), directeur du Département des maladies infectieuses

Vincent JARLIER (CHU la Pitié-Salpêtrière), président du Centre National de Référence des mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux

Bruno LINA (Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon), Centre national de référence des virus respiratoires, Président du Conseil scientifique du groupe d'expertise et d'information sur la grippe

Yves PÉAN (Hôpital Institut Mutualiste Montsouris), président de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques et contributeur de l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

Jérôme ROBERT (CHU la Pitié-Salpêtrière), coordinateur du conseil scientifique de l'ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques) et contributeur de l'EARS-Net

Pierre TATTEVIN (CHU de Rennes), Président de la Société de pathologie infectieuse de langue française.

## III. CONSTATS

Le mésusage d'antibiotiques en santé humaine et animale entraîne la sélection des bactéries les plus résistantes. Elle contribue à entretenir un réservoir de bactéries résistantes et de gènes de résistance. Ces bactéries se disséminent par transmission directe dans la communauté et à l'hôpital, et par transmission indirecte via l'environnement. Un facteur de vulnérabilité est l'accroissement de la population des personnes âgées ou immunodéprimées, personnes qui sont les principales victimes des bactéries résistantes. Un quart de la population française a aujourd'hui plus de 60 ans, un tiers aura cet âge en 2060, et les personnes âgées et fragiles sont de plus en plus souvent traitées en ville. Contrairement aux années 2000, la multirésistance bactérienne n'est plus cantonnée aux patients de réanimation mais se rencontre dans tous les services et en dehors de l'hôpital. Les mesures de lutte contre la transmission croisée sont plus difficiles à appliquer dans des collectivités extrahospitalières (EHPAD, crèches, écoles...) que dans les établissements hospitaliers.

Une conséquence à court terme de la résistance bactérienne est la difficulté de la prescription d'antibiotiques. La multirésistance des bactéries rend inefficaces la plupart des antibiotiques actifs par voie orale, largement utilisés en ville ; elle rend nécessaire l'épargne des antibiotiques de dernière ligne, seuls efficaces contre les bactéries multirésistantes ; or la double nécessité de guérir les patients exposés aux résistances et d'épargner les antibiotiques a des implications contradictoires.

Nous entrons dans une période à haut risque pour les générations actuelles et futures. Très peu de nouveaux antibiotiques sont mis sur le marché ou sont en passe de l'être. La plupart des nouvelles spécialités n'ont qu'une efficacité limitée sur les bactéries multirésistantes car ce ne sont pas, sauf exception, de nouvelles familles d'antibiotiques. Il faudra donc se contenter, dans les prochaines années, des antibiotiques déjà disponibles ou de leurs variantes et recommencer à prescrire, pour éviter les impasses thérapeutiques, des antibiotiques qui avaient été progressivement abandonnés en raison de leur toxicité. A moyen terme, la recherche d'antibiotiques nouveaux est compliquée par le fait que nous ne savons pas prédire quel type de résistance aux antibiotiques prévaudra demain, comme nous n'avons pas su prévoir dans les années 1980 que le problème dominant serait la résistance des entérobactéries, et non celle des staphylocoques qui nous préoccupait à l'époque.

Dans l'attente de traitements réellement nouveaux et efficaces pour prévenir et/ou guérir les infections bactériennes, nous devons limiter notre consommation d'antibiotiques aux situations dans lesquelles ils sont nécessaires, développer les mesures d'hygiène en ville et à l'hôpital, et promouvoir une politique vaccinale ambitieuse. Ces constats amènent l'ANM aux propositions suivantes et aux recommandations qui en découlent.

## **IV. PROPOSITIONS**

### **1. La lutte contre l'antibiorésistance doit être une priorité de notre politique de santé**

Une impulsion bienvenue a été donnée récemment au domaine de la politique vaccinale par l'extension du caractère obligatoire aux 11 vaccins du nourrisson. Il devrait en être de même pour la lutte contre la résistance bactérienne. L'attribution du statut de Grande Cause Nationale par le Premier ministre faciliterait la mise en place de campagnes de sensibilisation qui ont fait la preuve de leur efficacité auprès des soignants et du grand public. De telles campagnes devraient bénéficier d'un accueil favorable dans une population préoccupée par les problèmes écologiques et soucieuse de préserver son capital de santé et celui des générations à venir.

## **2. La prescription d'antibiotiques doit être encadrée à l'hôpital et en ville, en limitant le remboursement de l'antibiothérapie curative à 7 jours**

Nous disposons de données probantes qui montrent que des durées d'antibiothérapie inférieures à 7 jours permettent de guérir la très grande majorité des infections traitées en ville et même à l'hôpital [6]. Les traitements prolongés sont non seulement inutiles, mais induisent des risques pour l'individu et la collectivité. À l'échelle individuelle, la durée excessive de traitement majore le risque de résistance bactérienne, d'infections à *Clostridium difficile*, de perturbation du microbiote et de toxicité. À l'échelle collective, elle augmente la consommation d'antibiotiques, la pression de sélection et le taux des bactéries multirésistantes [7]. Or les durées des prescriptions restent trop longues malgré les recommandations présentes. Dans les infections respiratoires hautes et basses, qui représentent les 2/3 des prescriptions en ville et une part importante des prescriptions hospitalières, 60 à 80 % des prescriptions sont prolongées au-delà des durées recommandées [8,9]. La formation des médecins à l'antibiothérapie reste insuffisante. Une enquête réalisée auprès des étudiants en médecine dans 29 pays européens relève qu'en France, moins de 40 % des étudiants interrogés se sentent bien formés pour prescrire une antibiothérapie adaptée et la durée du traitement. Plus la résistance des bactéries est importante dans un pays donné, et moins les étudiants sont à l'aise pour prescrire [10, 11].

Parmi les stratégies de réduction de la consommation d'antibiotiques, la réduction de leur durée de prescription est sûre, écologique, sans risque pour le patient et acceptable par les praticiens [7]. Elle a l'intérêt de s'appliquer à l'ensemble des molécules et des prescriptions antibiotiques, quelle qu'en soit l'indication. Elle a été récemment introduite dans les objectifs de l'Assurance Maladie pour 2020 [12]. À la différence des mesures de restrictions qui portent sur une ou plusieurs classes d'antibiotiques, elle n'expose pas à des « effets reports » qui en annuleraient l'efficacité. Elle s'applique aux prescriptions de ville comme aux prescriptions hospitalières. Il faut limiter le remboursement des traitements antibiotiques curatifs à 7 jours en médecine de ville en l'absence de justification d'une prolongation au-delà de 7 jours. Dans les établissements de soins, un système automatique d'alerte informatique permettant l'arrêt de la délivrance d'antibiotiques à 7 jours en l'absence de justification peut être rendu obligatoire.

L'antibioprophylaxie en chirurgie dentaire et dans les autres domaines chirurgicaux reste trop prolongée alors qu'il est démontré qu'elle doit être limitée à 24 heures [13, 14]. Comme pour l'antibiothérapie curative, la limitation de son remboursement aux durées recommandées doit être envisagée.

Le déremboursement en cas de durée excessive a montré son efficacité en Belgique au début des années 2000 dans ce domaine [15, 16].

Les incitations financières de type « Rémunération sur Objectifs de Santé Publique » (ROSP) en France, ou « Quality Premium » au Royaume-Uni, ont fait la preuve de leur efficacité [17, 18]. Depuis sa mise en place

en 2011, la ROSP a entraîné une réduction importante du nombre de traitements antibiotiques chez les patients âgés de 16 à 65 ans sans affection de longue durée (ALD). Cette mesure doit être étendue aux populations plus fragiles et consommatrices d'antibiotiques, notamment les enfants, les patients de plus de 65 ans et les patients en ALD et doit inclure un indicateur sur la durée des prescriptions antibiotiques.

### **3. La prescription des antibiotiques doit être assistée à l'hôpital et en ville**

À l'hôpital, la mise en place de conseils en antibiothérapie par un médecin référent en infectiologie au sein d'équipes pluridisciplinaires a fait la preuve de son efficacité en termes de diminution des bactéries résistantes et des infections à *C. difficile*, de durée d'hospitalisation, et même de mortalité [19, 20, 21]. La création et le financement d'un poste de médecin référent dans tous les hôpitaux, préconisés dans la Circulaire de 2002 [22] ne sont pas une obligation réglementaire et certains hôpitaux de soins aigus en sont dépourvus. Une grande majorité des établissements de santé pour personnes âgées, des cliniques privées et des praticiens de ville n'ont pas accès à ces conseils. Or de plus en plus de situations difficiles se rencontrent en ville du fait de l'augmentation des pathologies complexes et du virage ambulatoire des soins.

Il convient de renforcer les équipes de référents en infectiologie de façon à ce que tous les établissements de santé puissent y avoir accès et de développer l'accès des médecins de ville à des logiciels de prescription (de type « Antibioclic ») ou des plateformes régionales de conseils.

Un modèle, l'Astreinte francilienne d'infectiologie, a été développé par la Collégiale des Infectiologues d'Île-de-France, l'Agence régionale de santé et l'APHP. C'est un service téléphonique assuré par des seniors la nuit et le week-end qui permet d'obtenir en direct l'avis d'un infectiologue hospitalier dans le cadre de la permanence des soins. De tels services devraient être accessibles à tous les prescripteurs, ce qui implique un financement pérenne et une évaluation régulière.

L'usage des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) pour réduire les prescriptions antibiotiques doit aussi être encouragé. La possibilité de pratiquer en pharmacie les TROD pour angines va dans le bon sens et les infirmiers libéraux devraient être autorisés à les pratiquer. Divers tests rapides permettant d'identifier les micro-organismes responsables des infections respiratoires ou d'orienter vers une étiologie bactérienne sont de plus en plus utilisés dans les établissements de soins. Aujourd'hui, leur performance ne permet pas d'avoir un réel impact sur la prescription des antibiotiques [23]. La recherche et la mise sur le marché de tests plus performants doivent être encouragées, comme le demandent les différentes initiatives nationales et internationales pour le développement de la recherche en stratégie antibactérienne [24]. L'aide à la prescription peut aussi tirer profit des avancées de l'intelligence artificielle et de l'utilisation des bases de données. Une méta-analyse des résultats de 81 études a montré que l'utilisation des outils informatiques pour l'aide à la décision améliorerait de manière significative l'adéquation de la couverture antibiotique et la

conformité aux directives de bon usage, diminuait l'utilisation des antibiotiques et la résistance aux antibiotiques, et réduisait légèrement la mortalité [25].

Tout ceci appelle une série de mesures : Renforcer l'enseignement sur l'antibiothérapie, la vaccination et l'hygiène dans toutes les facultés de médecine ; rendre obligatoire le service de conseil en antibiothérapie dispensé par des médecins référents en infectiologie dans les hôpitaux de soins aigus ; élargir cette obligation aux établissements de santé pour personnes âgées et aux cliniques privées ; financer au moins un Centre de conseil par région pour organiser un service de conseil téléphonique destiné aux médecins de ville, et une astreinte régionale d'infectiologie disponible aux horaires de la permanence des soins pour les médecins qui exercent en établissements de santé et ceux qui assurent la permanence des soins de ville. Un tel centre pourrait accéder aux données anonymes de prescription dans la région, dans un délai rapide, afin d'adapter les actions de formation et de contrôle. Il pourrait organiser la coordination et les transferts de connaissance entre tous les acteurs régionaux (cliniciens, biologistes, pharmaciens libéraux et hospitaliers, infirmiers libéraux et hospitaliers).

#### **4. La couverture vaccinale doit être renforcée**

En prévenant les infections bactériennes et virales, les vaccins contribuent à diminuer le recours aux antibiotiques et donc les résistances bactériennes. Cela a été montré dans les années 1990 avec l'introduction du vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b qui a fait disparaître les méningites du jeune enfant causées par ces bactéries, puis dans les années 2000 avec la vaccination des nourrissons contre le pneumocoque qui a supprimé dans cette tranche d'âge les infections graves dues à cette bactérie. Les vaccins antiviraux, en particulier contre la grippe, contribuent à réduire la résistance aux antibiotiques en évitant des millions de traitements antibiotiques appropriés ou non. Or la vaccination antigrippale des personnels soignants demeure très insuffisante dans les établissements de soins malgré un risque élevé de contracter la grippe et de la transmettre à leurs patients. Une étude a montré que près d'un cinquième des gripes hospitalisées est acquise à l'hôpital [26]. La grippe nosocomiale, transmise par du personnel médical non vacciné, touche dans plus de 90 % des cas des patients âgés de plus de 65 ans chez lesquels le taux de mortalité est supérieur à 10 %. La faible efficacité des campagnes visant à améliorer le taux de couverture par le vaccin antigrippal doit faire envisager l'obligation vaccinale pour le personnel hospitalier [27]. L'obligation vaccinale a été mise en œuvre aux États-Unis dans une grande partie des établissements hospitaliers et plus de 90 % des personnels soignants de ces établissements sont vaccinés [28].

## **5. Il faut promouvoir l'hygiène à l'hôpital et dans la communauté pour empêcher la dissémination des bactéries résistantes.**

Les actions qui ont fait la preuve de leur efficacité pour réduire la dissémination des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé doivent être encouragées. Elles sont souvent entravées pour des motifs financiers. Elles ne devraient pas être considérées comme des surcoûts, mais comme des investissements. Le principal réservoir des bactéries résistantes est la flore intestinale. Il faut donc promouvoir les mesures d'hygiène visant à diminuer la transmission des bactéries intestinales dans les établissements de santé, les collectivités et les familles par des campagnes pédagogiques spécifiques. L'implication des autorités locales dans de telles campagnes permettrait de démultiplier leur effet. Les jeunes médecins, pharmaciens et infirmiers devraient participer à la promotion de l'hygiène dans la communauté par le service sanitaire, récemment mis en place dans les facultés de médecine.

## **6. Le développement de la recherche et l'innovation en matière d'antibiorésistance est nécessaire**

À ce titre, on ne peut qu'appuyer l'investissement de 40 millions d'euros annoncé en novembre 2018 par le gouvernement pour financer plan national stratégique de la recherche. Recherche et innovation concernent les domaines biologique, épidémiologique et l'aide à la prescription utilisant l'intelligence artificielle.

## **V. RECOMMANDATIONS**

### **1. Faire de l'antibiorésistance une Grande Cause Nationale.**

**2. Encadrer les prescriptions d'antibiotiques par trois mesures :** limiter le remboursement de l'antibiothérapie curative à 7 jours ; le limiter à 24 heures pour l'antibioprophylaxie (geste dentaire en ville, intervention en établissement de santé) ; renforcer les mesures de Rémunération sur Objectifs de Santé Publique portant sur la prescription antibiotique.

**3. Généraliser l'aide à la prescription des antibiotiques à l'hôpital et en ville :** renforcer l'enseignement sur l'antibiothérapie, la vaccination et l'hygiène ; rendre obligatoire un service de conseil en antibiothérapie dans les centres hospitaliers ; créer un Centre régional de conseil à destination des praticiens de ville et une astreinte régionale d'infectiologie dans chaque région ; autoriser les infirmières, après une formation adaptée, à réaliser les tests rapides d'orientation diagnostique.

**4. Renforcer la couverture vaccinale :** Rendre obligatoire la vaccination annuelle contre la grippe saisonnière pour les personnels soignants ; organiser la vaccination antigrippale et anti-pneumococcique des personnes âgées hébergées dans les établissements de soins.

### **5. Promouvoir l'hygiène à l'hôpital, dans les collectivités et dans les familles**

### **6. Promouvoir la recherche en matière d'antibiorésistance et de nouveaux antibiotiques**

## RÉFÉRENCES

- [1] Rapport pour un plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005. Anne-Claude Crémieux, Olivier Réveillaud, Benoît Schlemmer. Nov 2001. Disponible sur <http://www.cpias-ile-de-france.fr/docprocom/animation/annuelle/JourCLIN2002/schlemmer.pdf>
- [2] 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:e1000084.
- [3] Agence Nationale de Sécurité des Médicaments. Janvier 2017. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 (disponible sur le site de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/>)).
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption database - ESAC-Net interactive database [Web page]. Solna, Sweden : ECDC;2019. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>.
- [5] <http://www.academie-medecine.fr/resistance-aux-antibiotiques-une-impasse-therapeutique-implications-nationales-et-internationales/>
- [6] C. Wintenberger et al. Propositions pour des antibiothérapies plus courtes. *Médecine Mal Infect.* 2017;47:92-141.
- [7] Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:491-6.
- [8] Yi SH, Hatfield KM, Baggs J, Hicks LA, Srinivasan A, Reddy S, Jernigan JA. Duration of Antibiotic Use Among Adults With Uncomplicated Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization in the United States. *Clin Infect Dis.* 2018;66:1333-1341.
- [9] Pouwels KB, Hopkins S, Llewelyn, MJ, Walker AS, McNulty CAM, Robotham JV. Duration of antibiotic treatment for common infections in English primary care: cross sectional analysis and comparison with guidelines. *BMJ.* 2019;364:l440.
- [10] Lévin C, Thilly N, Dousak M, Beraud G, Klesnik M Uhan S, Nathwani D, Beovic B, Pulcini C; ESGAP (the European Society of Clinical Microbiology [ESCMID], Infectious Diseases Study Group for Antimicrobial stewardship). Perceptions, attitudes, and practices of French junior physicians regarding antibiotic use and resistance. *Med Mal Infect.* 2019;49:241-249.
- [11] Dyar OJ, Nathwani D, Monnet DL, Gyssens IC, Stålsby Lundborg C, Pulcini C; ESGAP Student-PREPARE Working Group. Do medical students feel prepared to prescribe antibiotics responsibly? Results from a cross-sectional survey in 29 European countries. *Journal Antimicrob Chemoth.* 2018;73:2236-2242.
- [12] Rapport Charges et produits de l'Assurance maladie pour l'année 2020 disponible sur le lien : <https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges-et-produits-2020.pdf>
- [13] Martin C. et al. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation des recommandations de la SFAR. 2018.
- [14] Suda KJ, Calip GS, Zhou J, Rowan S, Gross AE, Hershow RC, Perez RI, McGregor JC, Evans CT. Assessment of the Appropriateness of Antibiotic Prescriptions for Infection Prophylaxis Before Dental Procedures, 2011 to 2015. *JAMA Network Open.* 2019;2(5):e193909
- [15] Goossens H, Peetermans W, Sion JP, Bossens M. Evidence-based perioperative antibiotic prophylaxis policy in Belgian hospitals after a change in the reimbursement system. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2001;145:1773-7.
- [16] Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial resistance determinants and future control. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:794-801.

- [17] CNAM. La rémunération sur objectifs de santé publique en 2018, bilan à un an du nouveau dispositif. Dossier de presse, 25 avril 2018 disponible sur le lien : [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/CNAM\\_-\\_Dossier\\_de\\_presse\\_Rosp\\_2017\\_-\\_25\\_Avril\\_2018.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CNAM_-_Dossier_de_presse_Rosp_2017_-_25_Avril_2018.pdf)
- [18] Balinskaite V, Johnson AP, Holmes A, Aylin P. The Impact of a National Antimicrobial Stewardship Program on Antibiotic Prescribing in Primary Care: An Interrupted Time Series Analysis. *Clin Infect Dis.* 2019 Jul 2;69:227-232.
- [19] Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, Butler M, Wilt TJ. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:1209-28.
- [20] Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003543.
- [21] Sherbuk JE, McManus D, Topal JE, Malinis M. Improved mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia with the involvement of antimicrobial stewardship team and infectious disease consultation. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40:932-935.
- [22] 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.
- [23] Branche AR, Falsey AR. Viral Diagnostics : Only half of the battle. *J Infect Dis.* 2017;216:923–5.
- [24] Lacotte Y, François B, Brun-Buisson C, Jouvin-Marche E, Ploy MC la recherche en stratégies antibactériennes : nouvelles pistes, nouveaux enjeux ? *Bull Acad Med* 2019 (sous presse).
- [25] Curtis CE, Al Bahar F, Marriott JF. The effectiveness of computerised decision support on antibiotic use in hospitals: A systematic review. *PLoS One.* 2017;12:e0183062.
- [26] Taylor G, Mitchell R, McGeer A, et al. Healthcare-associated influenza in Canadian hospitals from 2006 to 2012. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:169–75.
- [27] Pichon M, Gaymard A, Zamolo H, Bazire C, Valette M, Sarkozy F, Lina B. Web-based analysis of adherence to influenza vaccination among French healthcare workers. *J Clin Virol.* 2019;116:29-33.
- [28] Black CL, Yue X, Ball SW, Fink RV, de Perio MA, Laney AS, Williams WW, Graitcer SB, Fiebelkorn AP, Lu PJ, Devlin R. Influenza Vaccination Coverage Among Health Care Personnel — United States, 2017–18 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Sep 28;67:1050-1054.