



Étude de gestion des antibiotiques au CHRU de Grenoble en 1986 et 1987 : analyse et perspectives

Denis Hardelin

► To cite this version:

Denis Hardelin. Étude de gestion des antibiotiques au CHRU de Grenoble en 1986 et 1987 : analyse et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 1988. dumas-01787232

HAL Id: dumas-01787232

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01787232>

Submitted on 7 May 2018

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER DE GRENOBLE
U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de LA MERCI - LA TRONCHE

ANNEE 1988

N° d'ORDRE 7029

**ETUDE DE GESTION DES
ANTIBIOTIQUES AU C.H.R.U. DE
GRENOBLE EN 1986 ET 1987 :
ANALYSE ET PERSPECTIVES**

THESE

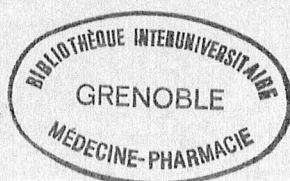
présentée à l'**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER DE GRENOBLE**
pour l'obtention du grade de **DOCTEUR EN PHARMACIE**
par

Denis HARDELIN

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le **17 mai 1988** devant :

Madame le Professeur	A.M. MARIOTTE
Monsieur	J. CALOP, Pharmacien chef des hôpitaux
Monsieur le Professeur	M. MICOUD
Monsieur	M. VILAIN, Directeur des services économiques
Monsieur	J. CROIZE, Chef de travaux, Praticien hospitalier



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER DE GRENOBLE
U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de LA MERCI - LA TRONCHE

ANNEE 1988

N° d'ORDRE

**ETUDE DE GESTION DES
ANTIBIOTIQUES AU C.H.R.U. DE
GRENOBLE EN 1986 ET 1987 :
ANALYSE ET PERSPECTIVES**

THESE

présentée à l'**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER DE GRENOBLE**
pour l'obtention du grade de **DOCTEUR EN PHARMACIE**
par

Denis HARDELIN

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le **17 mai 1988** devant :

Madame le Professeur	A.M. MARIOTTE
Monsieur	J. CALOP, Pharmacien chef des hôpitaux
Monsieur le Professeur	M. MICOUD
Monsieur	M. VILAIN, Directeur des services économiques
Monsieur	J. CROIZE, Chef de travaux, Praticien hospitalier



A MADAME LE PROFESSEUR A.M. MARIOTTE.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse. Veuillez trouver ici
l'expression de ma gratitude.

A MONSIEUR J. CALOP

Vous avez su me conseiller, m'apprendre, et
me motiver durant les stages que j'ai effectué
dans votre service.

Acceptez je vous prie mes remerciements et
mon profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MICOUD

**Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir
siéger dans mon jury de thèse. Soyez assuré de
ma sincère reconnaissance.**

A MONSIEUR J. CROIZE

Je vous remercie pour l'aide et les conseils
que vous avez toujours volontiers apportés aux
internes.

A MONSIEUR M. VILAIN

**Vous avez accepté de représenter la Direction
générale de l'hôpital dans ce jury.**

Acceptez je vous prie toute ma reconnaissance.

A MADAME I. MEYLAN

Vos connaissances et votre disponibilité aux moments difficiles m'ont été d'un grand secours. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de ma profonde admiration.

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE A REALISER CE TRAVAIL
ET PARTICULIEREMENT :

MA FAMILLE qui n'a cessé de m'encourager.

VERONIQUE qui m'a soutenu tout au long de mon étude.

PHILIPPE ET CHAKIB qui m'ont fait profiter de leur
expérience récente de préparation de thèse.

LE PERSONNEL DE LA C.A.M.S.P. pour l'accueil
chaleureux qu'il m'a réservé.

TOUS MES AMIS qui m'ont supporté jusqu'à maintenant.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	3
1. DEFINITION ET FONDEMENTS D'UNE POLITIQUE DE	3
L'ANTIBIOTHERAPIE	
1.1. Définition	3
1.2. Fondements	4
 2. LES MOYENS DE DEVELOPPEMENT D'UNE TELLE POLITIQUE :	5
2.1. Cheminement administratif du dossier d'un nouvel	5
antibiotique	
2.2. Médicaments réservés	6
2.3. Ordonnance nominative et traitement des données	7
2.4. Meilleure éducation du public, meilleure formation et	7
information des prescripteurs	

2.5. Les systèmes d'aide à la prescription	9
--------------------------------------------	---

3. ROLE DU LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE	10
------------------------------------------------	-----------

DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES	12
-----------------------------------------------	-----------

1. MATERIEL	12
--------------------	-----------

1.1. Positionnement de l'étude	12
--------------------------------	----

1.2. Environnement de l'étude	13
-------------------------------	----

1.3. Le Centre Régional d'Informatique Hospitalière (C.R.I.H.)	13
----------------------------------------------------------------	----

1.4. La Commission des Antibiotiques	14
--------------------------------------	----

1.5. Le Comité de Lutte contre l'Infection Hospitalière (C.L.I.H.)	15
--------------------------------------------------------------------	----

1.6. Les audits :	15
-------------------	----

1.6.1. Méthodologie	
---------------------	--

1.6.2. Etat d'esprit	
----------------------	--

1.7. Les consensus d'utilisation des antibiotiques	17
----------------------------------------------------	----

1.8. Les systèmes experts	17
---------------------------	----

1.9. Les services directement concernés :	18
-------------------------------------------	----

1.9.1. La Centrale d'approvisionnement en matériel stéril et en pansements

1.9.2. Les Pharmacies

1.9.3. Le service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses

1.9.4. Le laboratoire de Bactériologie

1.9.4.1. L'antibiogramme

1.9.4.2. Le suivi épidémiologique

2. METHODOLOGIE	21
------------------------	----

2.1. Rentrée des données	21
--------------------------	----

2.2. Analyse des données	21
--------------------------	----

TROISIEME PARTIE : RESULTATS	23
-------------------------------------	----

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION	28
1. EVOLUTION DU BUDGET DES ANTIBIOTIQUES	28
1.1. Le développement de techniques médico-chirurgicales nouvelles	29
1.2. L'antibioprophylaxie	29
1.3. L'apparition de nouveaux antibiotiques	30
2. ETUDE DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES PAR FAMILLE	30
2.1. Consommation globale au niveau de l'hôpital	30
2.1.1. les β lactamines	
2.1.2. les quinolones	
2.1.3. les aminosides	
2.1.4. la Vancomycine	
2.1.5. macrolides et apparentés	
2.1.6. les autres antibiotiques	
2.2. Répartition par famille dans certains services :	37
2.2.1. Hématologie clinique	
2.2.2. Médecine interne et maladies infectieuses	

2.2.3. Neuro-chirurgie

2.2.4. Urgences et réanimation médicale

2.2.5. Réanimation chirurgicale

3. LIMITES DE L'ETUDE 40

3.1. Sa durée 40

3.2. Les risques d'erreur 41

3.3. L'évolution des prix unitaires 41

3.4. Liées à l'étude 42

CINQUIEME PARTIE : PERSPECTIVES 44

1. LE DIALOGUE 44

2. L'INFORMATIQUE 45

3. LA MISE EN PLACE D'UNE ORDONNANCE NOMINATIVE 46

4. LES NOUVELLES THERAPEUTIQUES ANTIBIOTIQUES 47

5. LE SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE 48

CONCLUSION

49

ANNEXES

51

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

INTRODUCTION

**"LA SANTE N'A PAS DE PRIX, MAIS SON PRIX EST
L'AFFAIRE DE TOUS : SOYONS RESPONSABLES ."**

Cet adage extrait d'un poster de la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France à l'occasion de la "Semaine Civisme et Santé 1986" résume les problèmes posés par l'antibiothérapie à l'hôpital.

En effet si tous les moyens doivent être mis en oeuvre pour préserver la santé des malades, il ne faut pas perdre de vue les aspects économiques, et éviter tout dérapage susceptible de freiner l'exploitation des progrès récents tant médicaux que pharmaceutiques.

Ceci s'applique tout particulièrement à l'antibiothérapie, thérapeutique omniprésente à l'hôpital (en effet 36 % des malades hospitaliers consomment des antibiotiques (18)).

La recherche galopante dans ce domaine donne naissance à de nouvelles molécules souvent très efficaces mais chères obligeant les cliniciens à une réflexion sur le rapport coût efficacité.

Les antibiotiques prennent une part de plus en plus importante dans le budget des pharmacies hospitalières. Au CHRU de Grenoble, les dépenses correspondantes à cette classe thérapeutique rapportées au budget "médicaments" global ont plus que doublé en dix ans, passant de 13 % en 1977 à 28 % en 1987 !

Cette augmentation peut s'expliquer :

1)-par le développement de nouvelles techniques médico-chirurgicales (greffes de foie, de coeur, de rein, de moelle osseuse, opérations à coeur

ouvert, ...)

2)- par l'évolution thérapeutique (antibioprophylaxie)

3)- par l'apparition de molécules efficaces et onéreuses.

4)- l'antibiothérapie nécessite des connaissances précises

- au niveau du malade, cette connaissance de l'antibiothérapie, permettrait de mieux adapter la prescription à chaque cas .

- au niveau de l'environnement : l'utilisation des antibiotiques a un retentissement direct en perturbant l'écologie bactérienne hospitalière; ceci n'est que la rançon de leur efficacité (23). Ainsi les phénomènes de résistance, qui pourraient être réduits par une meilleure spécificité de leur utilisation.

L'objectif de ce travail est de recenser, d'analyser la consommation des antibiotiques au sein du C.H.R.U. de GRENOBLE afin d'en optimiser l'utilisation.

Des études similaires, notamment au CHR de TOULOUSE, ont donné de bons résultats (27).

REVUE DE LA LITTERATURE

PREMIERE PARTIE

REVUE DE LA LITTERATURE

1. DEFINITION ET FONDEMENTS DE LA POLITIQUE DE L'ANTIBIOTHERAPIE

1.1. DEFINITION :

M. RAPIN (34) définit la politique de l'antibiothérapie comme un ensemble de dispositions prises par une collectivité scientifique dans le but d'inciter ses membres à prescrire les agents de la chimiothérapie anti-infectieuse en se fondant sur des données objectives, de façon à utiliser au mieux leurs effets bénéfiques et réduire le plus possible leurs effets indésirables.

Il précise que l'obtention d'un consensus des prescripteurs, le contrôle des règles définies et acceptées, et l'évaluation des résultats sont d'autant plus aisés que la collectivité scientifique choisie pour cette politique est étroite; ainsi, c'est en milieu hospitalier que l'adoption d'une politique de l'antibiothérapie est la plus importante et la plus aisée.

1.2. FONDEMENTS :

Après les résultats de plusieurs études montrant que la prescription des antibiotiques était trop souvent inappropriée, un effort de rationalisation s'est développé à partir des années 1970 dans les pays industrialisés. Néanmoins, même si on a pu démontrer que la mise en place d'une "surveillance" aboutit régulièrement à une baisse de la consommation des produits concernés (ce qui tendrait d'ailleurs à prouver à posteriori leur mauvais usage), on pouvait encore admettre que de 1975 à 1978 aux USA 19 à 64 % des prescriptions d'antibiotiques étaient faites sans raison reconnue valable, ces résultats pouvant être étendus aux autres pays industrialisés (41).

Les causes invoquées sont multiples et parfois difficiles à contourner (pression du malade ou de la famille par exemple), mais on peut envisager de remédier à certaines d'entre elles

- mauvais usage des examens de laboratoire,
- idées reçues sur l'intérêt du dernier antibiotique sorti ou sur l'importance de la durée prolongée du traitement,
- "effet post-visiteur",
- amélioration et adaptation de l'enseignement universitaire et post-universitaire de l'antibiothérapie notamment sur les plans pharmacologique et pharmacocinétique, ...) (9),(26),(32)

Cette prescription inadaptée des antibiotiques peut avoir plusieurs conséquences :

- **d'ordre économique** : s'il est vrai qu'il n'y a pas de prix ni de restriction à l'emploi d'un médicament dont le rôle est essentiel pour la guérison, le facteur prix doit intervenir cependant dans la mesure où les

principaux usages se feraient pour des indications qui pourraient parfaitement être assurées par des produits plus anciens, toujours efficaces, de maniement bien connu et peu chers (42). Ajoutons que le contexte budgétaire actuel oblige la collectivité médicale et pharmaceutique à une réflexion sur les rapports coût/efficacité et risques/bénéfices.

- **d'ordre épidémiologique** : les antibiotiques sont susceptibles de modifier la flore bactérienne du malade et de son environnement, avec un risque d'émergence de souches résistantes.

Il devenait donc indispensable, avec l'arrivée des nouvelles céphalosporines de troisième génération notamment, de mettre en place des moyens visant à empêcher que ces produits ne subissent les méfaits d'un usage inapproprié et/ou abusif (41).

2. LES MOYENS DE DEVELOPPEMENT D'UNE TELLE POLITIQUE

2.1. CHEMINEMENT ADMINISTRATIF DU DOSSIER D'UN NOUVEL ANTIBIOTIQUE :

Considérées comme des médicaments "à part", les nouvelles molécules d'antibiotiques vont suivre un cheminement administratif particulier. En effet, alors que les autres nouvelles molécules subissent successivement une évaluation "verticale" (c'est à dire des composantes du produit lui-même) par la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.), puis une évaluation "horizontale" (c'est à dire par

rapport aux autres médicaments déjà commercialisés dans la même gamme thérapeutique) par la Commission de Transparence, les nouveaux antibiotiques sont étudiés par un Groupe de Travail Antibiotique émanant de la Commission d'A.M.M., qui a la charge d'élaborer toutes les propositions concernant la chimiothérapie anti-infectieuse destinées aux commissions d'A.M.M. et de Transparence.

2.2. MEDICAMENTS "RESERVES" :

Contrairement aux autres médicaments, les antibiotiques sont des molécules dont l'efficacité n'est pas stable dans le temps. La corrélation entre l'apparition ou l'évolution de résistances et la fréquence d'utilisation des antibiotiques étant établie, il paraissait utile de réserver l'utilisation de certains d'entre eux à l'usage hospitalier ou à des indications précises.

COQUIN (10), au nom de la Direction de la Pharmacie et du Médicament, précise que cette politique ne vise pas à restreindre arbitrairement les indications possibles des antibiotiques mais à définir de façon plus rigoureuse leurs conditions d'utilisation et à gérer avec le maximum de prudence les progrès intervenus dans cette classe thérapeutique.

Il donne une description imagée de l'utilisation d'un antibiotique, la comparant au fait de tirer un chèque sur un compte dont la provision est épuisable.

2.3. ORDONNANCE NOMINATIVE ET TRAITEMENT INFORMATIQUE DES DONNEES :

Plusieurs expériences d'instauration d'une ordonnance nominative pour la prescription d'antibiotiques ont donné de bon résultats; citons par exemple celle de DURBIN (14) qui, si elle n'a pas prouvé son efficacité dans tous les services, a entraîné une nette diminution du nombre et de la durée des antibioprophylaxie en chirurgie.

L'intérêt de telles ordonnances réside également dans la possibilité d'analyser les données qu'elles auront permis de relever.

2.4. EDUCATION DU PUBLIC, FORMATION ET INFORMATION DES PRESCRIPTEURS :

ALEXANDRE (3) critique les moyens d'information sur les médicaments, et insiste sur l'importance de la pluralité des sources et des formes de cette information. Il demande une information fiable, adaptée aux besoins des destinataires, et facilement utilisable par les utilisateurs.

Des reproches sont souvent faits aux industries pharmaceutiques quant à la nature et au contenu de leurs pratiques promotionnelles à l'égard des médecins (33). Cette politique de marketing qui vise à influencer la prescription porte préjudice à l'information du médecin et à l'éducation du futur médecin. Elle va à l'encontre d'une politique de l'antibiothérapie et enfreint les règles indispensables au contrôle épidémiologique à l'hôpital (27).

Les conséquences économiques d'un choix thérapeutique sont trop souvent inconnues des prescripteurs. Il semble pourtant intéressant de les en informer afin que l'utilisation de médicaments onéreux suscite une plus grande réflexion de leur part (voir tableaux 1 et 2).

LJUNBERG (26) insiste sur l'importance des études de pharmacocinétique sur les antibiotiques.

PENE (32) procède à une évaluation de l'enseignement de l'antibiothérapie à Marseille : les résultats font apparaître l'importance d'une pédagogie participative conduite en enseignements dirigés, et soulignent l'intérêt de l'enseignement assisté par ordinateur.

AVORN (5) étudie le contenu et les origines de l'information sur les médicaments; il analyse son efficacité et cherche des moyens de l'améliorer.

WEBER (42) dévoile comment assurer une meilleure communication entre les détenteurs de la science sur les antibiotiques et les utilisateurs de ceux-ci : citons les congrès, les enseignements post-universitaires, les articles de presse, les visites médicales, ...

Il demande l'établissement de sanctions pour toute faute ou fraude au niveau de la communication.

Le rôle des visiteurs médicaux, trop souvent sous estimé à l'hôpital, a été mis en valeur par une expérience menée au Centre Hospitalier de Saint-Germain-en-Laye par HAIAT et STOLTZ dans leur service de cardiologie (16) : ils ont regroupé les visiteurs médicaux ayant pris rendez-vous en une seule séance à laquelle tout le personnel assiste; chacun d'entre eux fait un petit exposé qui sera suivi d'une discussion avec l'assistance. Cette formule a donné satisfaction à tous les niveaux : des visiteurs médicaux qui touchent en un minimum de temps

le maximum de personnes, des prescripteurs qui assistent en général à un exposé mieux préparé et dépouillé de tout artifice publicitaire superflu dans la mesure où il est aussi entendu par d'autres visiteurs médicaux.

Evoquons à ce niveau un phénomène qui pourrait être qualifié d'effet "post-visiteur médical" au même titre que l'on parle d'effet "post-antibiotique" : en effet on constate parfois que le discours et la personnalité d'un visiteur médical joue un rôle non négligeable sur la consommation du ou des médicaments qu'il a présentés.

L'évolution de la prescription de certains antibiotiques pourrait être expliquée par ce seul phénomène.

Notons que des efforts d'information ont été amorcés avec notamment l'édition des fiches de transparence par la Direction de la Pharmacie et du Médicament (D.P.H.M.), la publication des conclusions de la Commission de Transparence, des avis des Commissions de Pharmacovigilance et de la Commission du Vidal, la rédaction d'ouvrages tels que celui de l'Association pour la Formation Continue en Pathologie Infectieuse (A.F.O.R.C.O.P.I.), ...

2.5. LES SYSTEMES D'AIDE A LA PRESCRIPTION :

Développés à partir d'initiatives individuelles ou de groupe, ils peuvent se présenter sous la forme de classifications pratiques des antibiotiques permettant de situer leurs emplois respectifs (citons la classification de RAPIN proposée en 1981 visant à distinguer quatre groupes d'antibiotiques dont le poids des inconvénients va croissant; la



règle est alors de ne choisir un produit d'un groupe que si on a la certitude qu'aucun autre du groupe précédent n'est actif sur le ou les germes supposés en cause) (36), sous la forme de tables d'antibiothérapie telles que celle éditée par l'Assistance Publique de Paris, de systèmes experts, ou sous toute autre forme pourvu qu'elle soit didactique.

3. ROLE DU LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE

KUNIN (22) souligne la nécessité d'une ouverture de la discussion du laboratoire de bactériologie vers le prescripteur.

Tout le monde est par ailleurs persuadé que la maîtrise de l'antibiothérapie passe par une étroite collaboration et un échange d'informations entre prescripteurs, bactériologistes et pharmaciens.

Les efforts du laboratoire de bactériologie doivent porter d'une part sur les tests de sensibilité aux antibiotiques et l'établissement d'antibiogrammes, d'autre part sur une surveillance épidémiologique au sein de l'hôpital.

FABIANI (15) insiste sur la nécessité de recueillir (par des relevés réguliers ou par des enquêtes de prévalence ponctuelles) et d'analyser les données microbiologiques et cliniques relatives aux infections hospitalières. Les objectifs de cette surveillance épidémiologique sont multiples, et en particulier d'apprécier la nature du risque infectieux encouru par les malades et de guider la prescription antibiotique en fonction de la résistance des espèces bactériennes.

SALICETI (37) évoque la position privilégiée du laboratoire de bactériologie au sein de l'hôpital en ce qui concerne la surveillance

épidémiologique.

HALEY (17) rapporte les résultats du vaste programme S.E.N.I.C. (Study on the Efficiency of Nosocomial Infection Control) qui montrent l'effet réel d'une telle surveillance sur l'incidence des infections.

Après avoir relevé simultanément une augmentation de sensibilité à certains antibiotiques et une baisse de consommation de ces mêmes antibiotiques dans une étude de grande envergure menée de 1975 à 1980 au sein du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, BISMUTH et JARLIER (8,19) soulèvent la possibilité d'une relation de cause à effet. Cette relation avait d'ailleurs déjà été évoquée en 1976 par MOUTON (31).

Si cette hypothèse se vérifiait, elle serait un élément important à prendre en considération dans l'établissement d'une politique rationnelle de la prescription des antibiotiques.

MATERIEL ET METHODES

DEUXIEME PARTIE

MATERIEL ET METHODES

1. MATERIEL

1.1. POSITIONNEMENT DE L'ETUDE

Cette étude portera sur la consommation des principales formes orales sèches et injectables des antibactériens (au sens strict du terme) au cours des années 1986 et 1987.

Seront écartés de ce travail les médicaments antiviraux ou antifongiques, ainsi que les interférons et les γ globulines.

Remarque : C'est l'évolution globale de l'antibiothérapie qui nous intéresse ici plus particulièrement. Mais il pourrait être intéressant à l'avenir de faire des analyses plus focalisées, sur une famille d'antibiotiques par exemple, ou sur la consommation d'un nouvel antibiotique comparée à la molécule de référence.

Ces formes d'antibiotiques représentent plus de 85% du budget antibiotique du CHRU Grenoble, et leur suivi dresse un portrait fidèle de la consommation de l'ensemble des antibiotiques.

1.2. ENVIRONNEMENT DE L'ETUDE

L'étude a été effectuée au sein du C.H.R.U. de GRENOBLE, regroupant l'hôpital A. MICHALLON, l'hôpital de LA TRONCHE, et l'hôpital SUD, soit un total de :

- 3005 lits théoriques et 2692 lits réels en service en 1986, 3005 lits théoriques et 2621 lits réels en service en 1987 (soit une diminution de 2,7 %).
- 60 services d'hospitalisation.
- 732.208 journées d'hospitalisation facturées en 1986, environ 736.000 en 1987 (soit une augmentation de 0,5 %).
- un peu plus de 300 prescripteurs (médecins, sage-femmes), et 5 pharmaciens.

L'environnement de l'étude est donc resté stable entre les années 1986 et 1987.

1.3. LE CENTRE REGIONAL D'INFORMATIQUE HOSPITALIERE (C.R.I.H.)

Le C.R.I.H. de Grenoble est équipé d'un ordinateur central DPS 7/727 BULL, biprocesseur de 2 x 2 milliards d'octets de mémoire centrale, et 10 millions d'octets de mémoire secondaire. Quelques 350 terminaux et imprimantes y sont reliés au sein du C.H.R.U., dont 15 pour les dépenses pharmaceutiques.

Les applications de comptabilité au niveau de l'activité pharmaceutique permettent de suivre la consommation des médicaments

par molécule, par classe thérapeutique, et par service, soit sur une période déterminée (inférieure à 24 mois), soit sur les 12 derniers mois. Nous reverrons la difficulté d'utiliser ces possibilités théoriques.

Toutes ces données sont enregistrées par les préparateurs en pharmacie au niveau des terminaux des deux pharmacies, centralisées, et depuis peu analysées au niveau du C.R.I.H.. Les résultats de ces analyses, sortis récemment (mi-avril 1988), ne sont malheureusement pas encore exploitables car des corrections et des modifications doivent y être apportées.

1.4. LA COMMISSION DES ANTIBIOTIQUES :

Cette structure émanant de la Commission Médicale d'Etablissement a pour but de réfléchir et de rationaliser l'usage des antibiotiques au CHRU de Grenoble. Elle est présidée par le chef de service des Maladies infectieuses et réunit :

- un représentant du laboratoire de Bactériologie.
- un représentant de la Pharmacie.
- un médecin réanimateur.
- un représentant de médecine générale
- un représentant des chirurgiens.
- Divers médecins chefs de service intéressés par le sujet.

1.5. LE COMITE DE LUTTE CONTRE L'INFECTION HOSPITALIERE (C.L.I.H.)

Il a pour objet l'étude des infections hospitalières au sein du CHRU Grenoble afin de les réduire, ainsi que la prévention de leur transmission par des mesures appropriées.

Il est présidé par le professeur d'hygiène de la faculté de médecine et associe tous les partenaires hospitaliers directement intéressés par l'hygiène hospitalière.

1.6. LES AUDITS

Cette technique importée des Etats-Unis consiste à vérifier que des objectifs admis par consensus sont atteints dans la pratique.

ACARD (2) et DELLAMONICA (12) en définissent les règles, les objectifs et les limites.

La réalisation d'audits intra-hospitaliers apparait de plus en plus comme une démarche d'analyse indispensable. Celle-ci nécessite à la fois une méthodologie précise et un état d'esprit favorable :

1.6.1. Méthodologie :

- définir de façon précise les objectifs de l'audit (éviter que sa principale motivation soit d'ordre financier)
- désigner un responsable chargé de mener à bien cette étude.
- sélectionner les critères d'évaluation qui devront être acceptés par tous les services se prêtant à l'audit (notion de consensus).

1.6.2. Etat d'esprit :

Pour être envisageable, l'audit doit être accepté, utile à l'institution hospitalière, au malade.

Il faudra éviter qu'il puisse apparaître comme un simple contrôle administratif.

A noter que les audits seront d'autant mieux acceptés que des résultats concrets d'audits antérieurs auront été transmis aux personnes participant à cette étude.

Exemples : * Audit du FORTUM® réalisé par le service de Médecine interne et maladies infectieuses durant les mois de novembre et décembre 1986. Cette étude était motivée par l'utilisation d'emblée importante de cet antibiotique dont le prix entraînait des coûts de traitement élevés. Il fut établi à cette occasion une fiche de prescription à remplir pour chaque utilisation de Ceftazidime (cf. annexe)

Les résultats ont montré : - que le FORTUM® n'était bien prescrit que dans 50 % des cas (soit dans le cadre d'un protocole précis chez les agranulocytaires, soit dans les services ayant à traiter des sepsis graves à *Pseudomonas aeruginosa*);

- que les observations non conformes aux normes de prescription établies pour l'audit étaient dues dans la plupart des cas à une insuffisance de connaissance de la Ceftazidime (posologie, indications) à laquelle il pourrait être remédié en diffusant la fiche de prescription ayant servi de base à l'analyse des dossiers.

* Audit du TIENAM® réalisé dernièrement par le même service, dont les résultats seront prochainement publiés. Globalement, il révèle que les prescriptions non conformes aux normes établies pour l'audit sont plus rares qu'avec le FORTUM® (seuls quatre dossiers sur trente pouvaient être discutables dans les indications). (43)

1.7. LES CONSENSUS D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES

Elaborés par le comité d'audit, ils doivent être acceptés par l'ensemble des intéressés et représentent la référence sur laquelle s'appuient les audits.

Au C.H.R.U. de GRENoble, la première réunion portant sur l'élaboration d'un consensus d'utilisation des antibiotiques est prévue pour le 18 mai 1988; elle concernera la famille des aminosides.

1.8. LES SYSTEMES EXPERTS

Ce sont des programmes informatiques destinés à assister l'homme dans des domaines où le savoir faire des experts humains est reconnu, et où des "règles" ou des "unités de connaissances" ont été établies. Ils proposent ainsi aux utilisateurs la ou les solutions optimales à des situations précises (27), et ont l'avantage d'être fiables, reproductibles, et mis à jours.

Il existe déjà plusieurs systèmes experts à la disposition du clinicien qui ont trait aux maladies infectieuses et à leur traitement; citons par exemple le système expert pour le diagnostic et le traitement des septicémies, à l'élaboration duquel le service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses de l'hôpital de GRENoble a participé.

1.9. LES SERVICES DIRECTEMENT CONCERNES

1.9.1. Centrale d'Approvisionnement en Matériel Stérile et en Pansements (CAMSP) :

Service très impliqué dans tous les domaines touchant à l'hygiène hospitalière.

1.9.2. Pharmacies :

Elles sont impliquées dans la dispensation et la gestion des antibiotiques. Chaque mouvement de médicaments est répertorié par les préparateurs en pharmacie, sur informatique, ce qui permet à tout moment d'avoir un état des stocks et des consommations. Les pharmaciens doivent suivre régulièrement les consommations des médicaments en général et ont un budget à gérer. Ils doivent informer rapidement l'administration si des surconsommations apparaissent ou si des thérapeutiques onéreuses et indispensables font leur apparition sur le marché. Ils sont souvent les promoteurs de cellules de réflexion en matière de consommation antibiotique au travers des demandes qu'ils reçoivent. L'objectif serait, à l'aide d'une informatique et d'une bureautique performantes, de pouvoir informer en temps réel les différents chefs de service de leur consommation en antibiotiques.

1.9.3. Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses:

Il représente la référence de l'antibiologie au C.H.R.U. de Grenoble. C'est vers lui que devraient se tourner les services médicaux pour définir une stratégie de traitement antibiotique à partir de cas précis.

1.9.4. Laboratoire de Bactériologie :

Il joue un rôle important dans le choix et le contrôle de l'antibiothérapie, tant par les antibiogrammes qui décelent les phénomènes de résistance que par la surveillance épidémiologique qu'il effectue au sein de l'hôpital.

1.9.4.1. l'antibiogramme : il permet d'étudier la sensibilité d'une souche bactérienne donnée à des antibiotiques sélectionnés. Par l'intermédiaire des C.M.I. qu'il détermine, il fournit au bactériologiste la possibilité d'indiquer si la souche est "sensible", "intermédiaire", ou "résistante" à ces antibiotiques.

Ces résultats peuvent ensuite être utilisés pour étudier le "poids de résistance" par service : le bactériologiste attribue à chaque antibiotique un "poids de résistance" de 0, 1, ou 2 suivant que le germe lui est sensible, intermédiaire, ou résistant. En faisant le rapport entre la somme des valeurs et le nombre des antibiotiques étudiés, l'ordinateur permettra de définir le "poids de résistance" par famille et par service. Ce nombre pourra être comparé à celui d'autres services, de l'hôpital dans son ensemble, ou même aux résultats antérieurs du service.

1.9.4.2. le suivi épidémiologique :

Depuis le premier Janvier 1987, le laboratoire de bactériologie du C.H.R.U. Grenoble procède à un suivi épidémiologique au sein de l'hôpital, dont les données sont exploitées à différents niveaux :

- au niveau national puisqu'il y a transfert des résultats au laboratoire national de la santé,
- au niveau local, pouvant même être focalisé à un suivi épidémiologique par service, ce qui permet de répondre rapidement à leurs demandes.

Les perspectives de cette étude résident en la possibilité de transfert de leurs propres résultats par disquette aux services possédant les mêmes systèmes informatiques. Un essai est prévu prochainement avec le service de Soins Intensifs et Cardiologie (9^{ème} II A).

*** Description du système :**

L'ordinateur est un MACINTOSH PLUS, le logiciel "quatrième dimension" servant de support. Le programme d'application a été développé par ARD Informatique spécialement pour le laboratoire de bactériologie.

*** Rentrée des données :**

Ne sont rentrés que :

- certains prélèvements "nobles" positifs, quelle que soit la bactérie : hémocultures, liquide céphalo-rachidien, liquide d'ascite, liquide pleural, et liquide péritonéal.

- certaines bactéries quel que soit le prélèvement dans lequel elles sont isolées : Staphylococcus aureus, Streptocoque A, Pneumocoque, Salmonella spp, Shigella spp, Yersinia spp, Campylobacter spp, Listeria, Pasteurella spp, Serratia spp, Gonocoque, Méningocoque, et Pseudomonas aeruginosa.

Remarques : Toutes ces rentrées sont effectuées une fois par jour, si possible par les techniciennes du laboratoire. Les bactéries considérées comme "contaminantes", c'est à dire non retenues par le clinicien, ne sont pas répertoriées.

Pour chaque fiche sont rentrés les renseignements habituels concernant le malade, le service clinique dans lequel il se trouve, le

diagnostic éventuel, la date et la nature du prélèvement, la bactérie isolée, les résultats de l'antibiogramme, et quelques commentaires.

*** Analyse des données :**

Tous ces paramètres sont codés et répertoriés en bases de données (par bactérie, par nature de prélèvement, par service, par antibiotique, par diagnostic clinique) servant de support à l'exploitation. Les résultats de ce suivi épidémiologique sont en cours d'exploitation.

2. METHODOLOGIE

2.1. RENTREE DES DONNEES :

Toute dispensation de médicaments est répertoriée sur ordinateur au niveau des pharmacies : une fois par jour, les préparateurs en pharmacie aidés des étudiants hospitaliers rentrent sur les terminaux de la pharmacie les sorties de la journée. Ces données sont centralisées et classées au niveau de l'ordinateur du C.R.I.H., puis imprimées sur listings. Ce sont ces listings dont nous nous sommes servis pour notre étude.

2.2. ANALYSE DES DONNEES :

L'exploitation de ces données a été effectuée sur un MACINTOSH PLUS, non compatible avec l'ordinateur central du C.R.I.H. . Il nous a donc fallu repasser par un support papier et rentrer à notre tour les valeurs.

Remarque : cette manipulation de chiffres ne va pas sans risque d'erreurs. C'est pourquoi il est important qu'elle soit effectuée par des personnes possédant un minimum de connaissances sur les antibiotiques; ceci leur permet parfois de s'apercevoir qu'un chiffre est aberrant.

RESULTATS

TROISIEME PARTIE

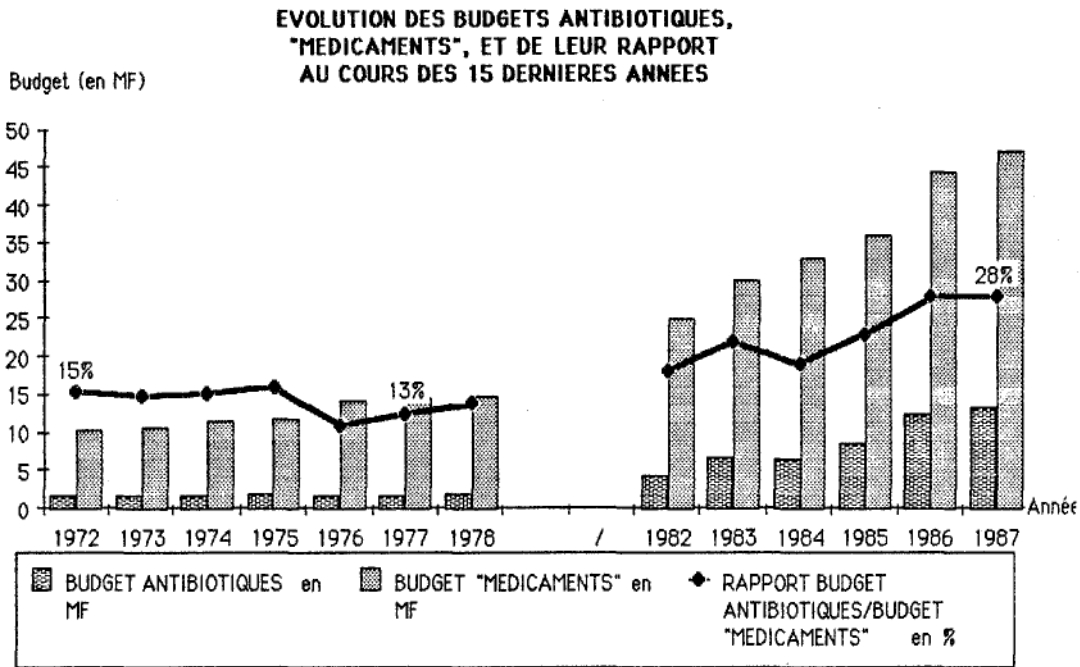
RESULTATS

Seuls seront abordés ici les résultats qui démontrent la nécessité de la maîtrise de l'antibiothérapie dans un C.H.R.U. tel que celui de GRENOBLE. Ces résultats sont exprimés en valeur et non pas en nombre d'unités prescrites.

Les prix indiqués sont calculés à partir des prix unitaires TTC effectivement accordés à la pharmacie du C.H.R.U. de GRENOBLE pour les années correspondantes.

* Les résultats de cette étude révèlent qu'avec 13 millions de francs la consommation des antibiotiques a représenté plus de 28 % des dépenses médicamenteuses au C.H.R.U. de GRENOBLE en 1987 (schéma 1). Sa croissance durant ces quinze dernières années a été deux fois plus rapide que celle de l'ensemble des médicaments, puisque pendant que le budget des médicaments était multiplié par quatre, celui des antibiotiques l'était par huit.

L'examen du schéma 1 et du tableau de valeurs qui le complète (tableau 3) révèle trois coupures : en effet la croissance du budget des antibiotiques a été interrompue en 1973 (- 2,8 %), 1976 (-18,7 %), et 1984 (- 4,5) sans qu'on note ces années là de baisse au niveau du budget global des médicaments.



(schéma 1)

* Ces résultats nous fournissent également une vision globale de l'antibiothérapie au C.H.R.U. de GRENOBLE avec la répartition des consommations par famille d'antibiotiques en 1986 (schéma 2) et en 1987 (schéma 3). Aucun changement majeur n'est observé quant à l'ordre d'importance des familles, si ce n'est la remontée de la vancomycine dont la consommation a été supérieure à celle des aminosides en 1987.

A noter également l'arrivée en force du TIENAM® qui bien qu'utilisé seulement pendant sept mois en 1987 (commercialisé à partir de juin 1987) a représenté presque 5 % du budget des antibiotiques.

* Nous avons déterminé un classement des antibiotiques en fonction des dépenses qu'ils ont occasionnées (tableau 1 et 2). Il nous permettra à l'avenir de porter plus particulièrement notre attention sur les molécules qui coûtent le plus cher à l'hôpital.

**ANTIBIOTIQUES POUR LESQUELS LES DEPENSES
ONT DEPASSE 100.000 F EN 1986 AU C.H.R.U. GRENOBLE**

ANTIBIOTIQUES	PRIX UNITAIRE	QUANTITE UTILISEE	DEPENSES 1986
	TTC 1986 (en F)	AU CHRG EN 1986	TTC (en F)
1 FORTUM 1 g IV *	103,68	13.567	1.406.667
2 PEFLACINE 400 mg CPR	62,06	18.718	1.161.639
3 BAYPEN 5 g	70,91	14.648	1.111.329
4 VANCOCIN 500 mg IV	114,75	5.388	661.554
5 AMIKLIN 500 mg	61,45	9.370	616.096
6 CLAFORAN 1 g	39,105	12.689	530.933
7 PEFLACINE 400 mg AMP	112,35	4.551	511.304
8 ROCEPHINE 1 g	88,68	5.101	452.366
9 TIBERAL 500 mg IV	17,65	23.264	410.725
10 MEFOXIN 2 g	59,15	4.488	265.465
11 CEFOBIS 1 g	45,80	5.391	246.886
12 TICARPEN 5 g	96,3	2.343	225.630
13 MEFOXIN 1 g	28,88	7.070	218.477
14 AMIKLIN 250 mg	33,1	5.339	189.091
15 PANSPORINE 1 g	29,03	6.081	176.525
16 KEFANDOL 750 mg FLC	21,40	7.078	168.589
17 FOSFOCINE 4 g FLC	69,5	2.227	154.776
18 JOSACINE 500 mg CPR	2,73	53.061	145.174
19 APACEF FLC	63,13	2.188	138.128
20 AUGMENTIN 500 mg CPR	4,28	30.392	130.077
21 ERYTHROCINE 1 g IV	50,29	2.510	126.227
22 VANCOCIN 10 g	1657,43	68	112.705
23 BAYPEN 2 g FLC	30,4	3.080	100.173

* Le FORTUM n'est commercialisé au CHRU GRENOBLE que depuis mars 1986

**ANTIBIOTIQUES POUR LESQUELS LES DEPENSES
ONT DEPASSE 100.000 F EN 1987 AU C.H.R.U. GRENOBLE**

ANTIBIOTIQUES	PRIX UNITAIRE	QUANTITE UTILISEE	DEPENSES 1987	EVOLUTION 86-87
	TTC 1987 (en F)	AU CHRG EN 1987	TTC (en F)	
1 FORTUM 1 g	97,12	11.200	1.087.744	↓
2 VANCOCIN 500 mg IV	101,69	9.200	935.548	↑
3 BAYPEN 5 g	74,79	11.060	827.177	↓
4 PEFLACINE 400 mg CPR	42,22	16.500	696.630	↓
5 PEFLACINE 400 mg AMP	99,69	6.500	647.985	↑
6 AMIKLIN 500 mg	66,14	9.100	601.874	=
7 TIENAM 500 mg	96,88	4.850	469.868	depuis 6/87
8 CLAFORAN 1 g	37,60	11.800	443.680	↓
9 TIBERAL 500 mg IV	16,88	22.900	386.552	=
10 AUGMENTIN 1 g	21,31	15.500	330.305	↑
11 ROCEPHINE 1 g	84,40	3.760	317.344	↓
12 OFLOCET 200 mg	36,35	6.500	236.275	depuis 7/87
13 CEFOBIS 1 g	45,15	5.000	225.750	=
14 PANSPORINE 1 g	28,62	7.000	200.340	=
15 TICARPEN 5 g	94,95	2.100	199.395	=
16 KEFANDOL 750 mg	22,15	8.500	188.275	=
17 AUGMENTIN 500 mg CPR	4,22	44.400	187.368	↑
18 AMIKLIN 250 mg	35,60	4.860	173.016	=
19 MEFOXIN 2 g	65,61	2.500	164.025	↓
20 FOSFOCINE 4 g	69,63	2.150	149.704	=
21 MEFOXIN 1 g	34,28	4.000	137.120	↓
22 VANCOCIN 10 g	1.634,20	79	129.101	=
23 ERYTHROMYCINE 1 g IV	49,58	2.320	115.025	=
24 CUROXIME 1500 mg	48,19	2.150	103.608	=

Tableau 2

* Enfin nous avons pu connaître les plus gros services utilisateurs d'antibiotiques et étudier pour certains d'entre eux la répartition des consommations par famille (schéma 4 à 8).

En 1986, le service d'Hématologie a été le plus gros utilisateur d'antibiotiques avec une valeur supérieure à 1,6 millions de francs.

Viennent ensuite dans l'ordre :

- la Médecine Interne et Maladies Infectieuses (581.903 F),
- la Neuro-Chirurgie (565.912 F),
- la Réanimation et les Urgences Médicales (530.180 F),
- la Réanimation Chirurgicale (487.309 F),
- la Chirurgie Générale et Digestive, Chirurgie Réparatrice de la Main (382.498 F)
- puis l'O.R.L., la Gastro-Entéro-Hépatologie, l'OrthopédieTraumatologie, ...

Cet ordre est resté identique en 1987.

REMARQUE : nous n'avons effectué ce classement des services en fonction de leur consommation en antibiotiques que dans le but de faciliter notre étude : il nous a permis de la focaliser sur ceux dont l'influence sur le budget des antibiotiques est la plus grande. Mais ce classement ne préjuge en rien d'une bonne ou d'une mauvaise prescription. De plus il ne tient pas compte de l'activité des services (Tableau 4) sans laquelle aucune comparaison n'est envisageable.

Pour les cinq plus gros consommateurs, nous avons étudié l'évolution de l'utilisation des différentes familles d'antibiotiques.

DISCUSSION

QUATRIEME PARTIE

DISCUSSION

1. EVOLUTION DU BUDGET DES ANTIBIOTIQUES (cf. schéma 1)

Depuis plus de dix ans, le budget correspondant aux antibiotiques n'a cessé de croître : **il est ainsi passé de 1,8 millions de francs en 1977 à 13,2 millions de francs en 1987**. Toutefois cette forte augmentation doit être pondérée : en effet, elle ne tient pas compte du taux d'inflation général qui peut être évalué à 6 % en moyenne sur cette période. C'est pourquoi il est intéressant de comparer le budget des antibiotiques à celui de l'ensemble des médicaments; on s'aperçoit alors que le rapport budget antibiotique/budget "médicaments", après être resté globalement stable aux alentours de 15 % de 1972 à 1977, s'est accru durant dix ans, passant de 15 à 28 %, pour se stabiliser en 1987 (28%).

Les chiffres des années 1976 et 1984 montrent une baisse des consommations qui s'expliquerait semble-t-il par une réduction importante du nombre des journées d'hospitalisation suite à une grève en 1976, et au réajustement des taxes sur les médicaments en 1984. Une réserve peut cependant être émise quant à ces explications, car comment expliquer alors que le budget global des médicaments n'ait pas suivi la même évolution ?

Pourquoi une telle augmentation ?

Plusieurs raisons peuvent être invoquées :

1.1. Le développement de techniques médico-chirurgicales nouvelles telles que les greffes de foie, de rein, de coeur, de moelle osseuse, les opérations à coeur ouvert,

Pour les greffes notamment, le malade est volontairement mis en immunodépression afin de minimiser le risque de rejet de la greffe; d'ou la nécessité d'une couverture antibiotique rigoureuse qui réduira le risque infectieux lié à son état immunologique.

1.2. L'antibioprophylaxie : si l'idée d'administrer des antibiotiques au cours des interventions chirurgicales est ancienne (1961) et si les premiers essais cliniques ont été effectués avant 1970, ce n'est qu'à partir de 1975 que la preuve de son efficacité a été établie (24). L'impact des résultats des études menées à ce sujet a été si important sur les habitudes des équipes chirurgicales que l'antibioprophylaxie s'est généralisée, devenant même parfois excessive. Du reste STAHL et MICOUD (40) citent des études américaines établissant à 30 % la part de l'antibioprophylaxie dans la prescription antibiotique et dénonçant les abus dans ce domaine (11) (30)). Cette évolution explique que l'antibioprophylaxie, qui représente en France plus de 25 % de la consommation antibiotique à l'hôpital, porte une part non négligeable de responsabilité dans l'augmentation du budget des antibiotiques. Des efforts de rationalisation sont menés actuellement dans ce domaine.

1.3. L'apparition de nouveaux antibiotiques constituant un réel progrès dans la thérapeutique anti-infectieuse, à savoir les fluoro-quinolones, les céphalosporines dites "de troisième génération" a également contribué à l'accroissement du budget des antibiotiques. En effet, ces molécules en ont remplacé de plus anciennes dont le prix de vente était nettement plus faible (la notion d'amélioration du service médical intervenant dans la proposition de prix de vente des nouvelles molécules (35), on peut comprendre le prix élevé des céphalosporines "de troisième génération" (plus de 100 francs le gramme de Fortum® en 1986) et des nouvelles quinolones).

2. ETUDE DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES PAR FAMILLE

Il nous a paru intéressant d'étudier les antibiotiques en les regroupant par famille, pour avoir une idée générale de l'évolution de leur prescription. De plus, le C.R.I.H. et les services de pharmacie de l'hôpital ont récemment créé un programme permettant de regrouper les consommations par groupe de médicaments, ce qui a facilité cette étude.

2.1. CONSOMMATION GLOBALE AU NIVEAU DE L'HOPITAL :

2.1.1. les β lactamines : Depuis les débuts de l'antibiothérapie les β lactamines ont tenu les devants de la scène. Aujourd'hui elles forment la famille d'antibiotiques la plus utilisée, représentant plus de la moitié du budget des antibiotiques (cf. schéma 2 et 3). On note à leur

égard une stabilité globale entre 1986 et 1987 (55,8 % en 1986, et 53,7 % en 1987).

Pourtant l'année 1987 a été marquée par l'arrivée en force du TIENAM®, mais les chiffres semblent montrer qu'il a pris en partie la place de certaines céphalosporines : de 1986 à 1987, la consommation des céphalosporines est passée de 4 à 3,2 millions de francs TTC, soit une baisse de 20 % alors que le budget antibiotique a légèrement augmenté (+ 5,3 %).

Au sein des β lactamines, les céphalosporines occupent la première place et ce malgré une nette diminution (68 % en 1986, 56 % en 1987) devant les Pénicillines, restées stables (32 % en 86, 35 % en 87) et le TIENAM® qui en six mois seulement (première commande au C.H.R.U. de GRENOBLE en juin 87) représente déjà 9 % de la consommation des β lactamines. Cette rapide pénétration du marché par le TIENAM® explique la baisse des céphalosporines.

* Parmi les céphalosporines, c'est la consommation des "première et deuxième génération" qui a été la plus touchée, passant de 1 à 0,4 million de francs. Celle des céphalosporines "de troisième génération", légèrement plus basse en valeur brute, voit sa part augmenter au sein des céphalosporines (88,6 % contre 75,5 % en 1986). On peut expliquer ce phénomène par le fait que la prescription des Céphalosporines "de première et de seconde génération" en curatif a été largement remplacée par celles de molécules plus récentes, notamment de céphalosporines de troisième génération. On ne les utilise pratiquement plus qu'en antibioprophylaxie.

En résumé on peut supposer que les céphalosporines "de première

et seconde génération" ont été en grande partie remplacées par celles "de troisième génération".

* Parmi les pénicillines, on observe une baisse sensible de l'ensemble carboxy. + uréido-pénicillines : leur consommation passe de 1,5 à 1,2 millions de francs entre 1986 et 1987, soit une diminution de 20,6 %. Il semble que l'arrivée du TIENAM® n'y soit pas étrangère.

2.1.2. les quinolones :

Bien qu'en faible nombre, les quinolones n'en demeurent pas moins la seconde famille d'antibiotiques utilisés au C.H.R.U de GRENOBLE. Avec plus de 1,7 millions de francs, leur consommation représente 16 % du budget des antibiotiques.

C'est l'arrivée des "fluoro- quinolones", et notamment de celles à visée "systémique" (PEFLACINE® en 1985, OFLOCET® en 1987) qui a réhaussé leur intérêt (ces deux molécules représentent à elles seules plus de 90 % de la prescription de quinolones en 1987). Cette évolution s'est nettement fait ressentir en 1985 à 1986, puis s'est stabilisée (1.745.475 F en 1986 contre 1.666.306 F en 1987). L'introduction de l'OFLOCET® dans notre hôpital au mois de juillet 1987 n'a pas influencé la consommation globale des quinolones, mais elle a provoqué des mouvements au sein de la famille : on assiste en effet à une diminution de consommation de la forme PEFLACINE® comprimés, souvent remplacée par sa forme injectable mais également maintenant par l'OFLOCET® comprimés.

L'utilisation grandissante de la forme injectable de PEFLACINE® a attiré l'attention des membres de la Commission des Antibiotiques : les

excellentes composantes pharmacocinétiques de cette molécule devraient en effet permettre dans la plupart des cas l'usage de la forme orale, plus facile à manier (problème de personnel, d'observance du traitement) et plus de deux fois moins chère. Certes il ne faut pas nier son utilité dans des services de chirurgie (malade sous anesthésie) ou d'hématologie (vomissements) par exemple; mais on peut se demander si l'impact psychologique de la forme injectable sur le malade d'une part, et le manque de connaissances pharmacocinétiques du clinicien d'autre part, ne poussent pas ce dernier à utiliser parfois de façon abusive la forme injectable.

L'intérêt de l'OFLOCET® par rapport à la PEFLACINE® n'est pas seulement d'ordre pharmacocinétique, ni même bactériologique : leurs valeurs diffèrent peu dans ces domaines. Il est aussi d'ordre économique; en effet la molécule d'Ofloxacin est arrivée sur le marché avec un prix presque moitié moindre que celui de la PEFLACINE® (36,5 F contre 62,0 F pour la PEFLACINE® en 1986).

Il est intéressant de constater que le prix de la PEFLACINE® n'a cessé de baisser depuis l'arrivée de son concurrent : il était de 42,2 F en décembre 1987. Cette politique est souvent observée lorsqu'un médicament ayant apporté un réel progrès thérapeutique se voit contraint de partager son monopole avec une molécule qui, pour se créer une place dans le marché, sera vendue à un prix inférieur.

Cette place privilégiée des quinolones dites "systémiques" dans le marché de l'antibiotique est due :

- à leurs données bactériologiques intéressantes : on note des C.M.I. $90 < 1 \mu\text{g/ml}$ vis à vis de la plupart des entérobactéries, des Staphylocoques, du Gonocoque.

- à leurs excellentes caractéristiques pharmacocinétiques, avec en particulier une biodisponibilité > 80 %, un délai d'action rapide, et un volume apparent de distribution de l'ordre de 1,7 l/kg qui reflète une très bonne diffusion tissulaire (notamment au niveau du L.C.R., des os, de l'oeil).

La commercialisation récente du CIFLOX[®], nouvelle quinolone "systémique", ne fait que renforcer ce constat.

2.1.3. les aminosides :

Les aminosides, avec la Streptomycine, ont été au départ de l'antibiothérapie; rapidement ils ont joué un grand rôle notamment dans le traitement de la tuberculose et des infections à bacilles gram négatif aérobies dont la fréquence devenait importante en milieu hospitalier. Mais depuis le milieu des années 70, l'arrivée de nouvelles classes de β lactamines actives sur les entérobactéries et le bacille pyocyanique a créé une situation de concurrence de laquelle il semble que les aminosides sortent perdants.

Encore utilisés dans le traitement des infections graves à bacilles gram négatif (souvent en association), ils ne représentent plus que 9 % du marché des antibiotiques à l'hôpital de GRENOBLE (on constate une légère diminution entre 1986 et 1987 : 996.078 F contre 916.195 F, soit une baisse de 8 %). Ce faible pourcentage peut s'expliquer par le coût peu élevé des représentants de cette classe (hormis l'AMIKLIN[®]) mais surtout par l'arrivée de nouvelles molécules plus puissantes et moins toxiques telles que les céphalosporines de troisième génération et les quinolones "systémiques".

Seul l'AMIKLIN[®] est encore bien prescrit : avec 805.000 F en 1986

et 775.000 F en 1987, il reste au sixième rang des antibiotiques utilisés au C.H.R.U. (annexe et). A lui seul, il représente plus des trois quarts de la consommation des aminosides. A noter qu'il est souvent prescrit en association avec les céphalosporines de troisième génération.

L'établissement au C.H.R.U. de GRENOBLE d'un consensus pour la première famille d'antibiotiques choisie, les aminosides, aura lieu le 18 mai 1988 (43). Il pourrait déboucher sur une proposition de liste limitative de choix d'aminosides, avec bien sûr la possibilité de prescription d'une molécule ne figurant pas sur cette liste; dans ce cas celle-ci devra s'accompagner d'une ordonnance nominative.

2.1.4. La vancomycine :

La consommation de VANCOCIN®, antibiotique particulièrement actif sur les Staphylocoques dorés y compris Méthi-R, est en constante augmentation (bien que cet antibiotique n'ait reçu l'A.M.M. que depuis décembre 1987 l). Ces deux dernières années encore, elle est passée de 774.260 F à 1.064.649 F (soit une hausse de 37,5 %).

Avec 10,2 % du marché des antibiotiques en 1987, la Vancomycine, qui ne se range dans aucune grande famille, passe devant les aminosides et prend la troisième place derrière les β lactamines et les quinolones.

On observe (cf. graphique) que les gros consommateurs de Vancomycine au C.H.R.U. de GRENOBLE ont été en 1986 et 1987 les services d'hématologie (surtout l'unité B, à laquelle il faut en outre rajouter l'unité de réanimation hématologique), de chirurgie cardiaque, de réanimation médicale, d'oncologie médicale, et de maladies infectieuses. Dans tous ces services la prescription reflète l'épidémiologie des infections à "Staphylococcus Aureus"; mais on est en droit de se demander

si toutes les souches en cause étaient réellement Méthi-R, et si un autre antistaphylococcique n'aurait pas pu être utilisé.

L'arrivée toute récente de la Teicoplanine, commercialisée à l'hôpital sous le nom de TARGOCID®, va sans doute freiner l'ascension de la Vancomycine. En effet son action sur le Staphylocoque doré semble être identique à celle de la Vancomycine, mais elle possède en outre une meilleure efficacité sur les Streptocoques (notamment sur l'Entérocoque) et une demi-vie supérieure à 30 heures (6 à 8 heures pour la Vancomycine), ce qui autorise une seule injection par jour.

2.1.5. les macrolides et apparentés :

Cet ensemble de molécules, qui réunit les macrolides vrais, les lincosanides, et les synergistines, ne représentait en 1987 que 2,5 % des prescriptions d'antibiotiques, en baisse par rapport à l'année 1986 (3,4 %)

Pour les macrolides, les principaux points d'intérêt résident dans la pénétration intra-cellulaire et l'excellente diffusion tissulaire, en particulier au niveau des poumons, d'où leur utilisation en traitement de première intention dans la plupart des infections respiratoires : ceci justifie la forte consommation qu'en font les services de pneumologie et de gériatrie. Le service de dermatologie-venerologie justifie sa forte consommation en macrolides par leur utilisation dans les infections à chlamydiae (germe intra-cellulaire) ou comme alternative dans le traitement de la syphilis, ou encore dans le traitement des infections à gonocoque péni-R.

Quant aux lincosanides et aux synergistines, elles se caractérisent par une excellente diffusion et une bonne activité antistaphylococcique. Mais l'arrivée des quinolones "systémiques" en a réduit l'utilisation, sauf

dans les services de néonatalogie et de pédiatrie où les fluoro-quinolones sont déconseillées.

La commercialisation récente d'un nouveau macrolide, la Roxithromycine (RULID®), dont les avantages pharmacocinétiques sont certains (pic sérique et demi-vie augmentés), laisse prévoir un certain regain d'intérêt pour ces molécules qui n'occupent pas une grande place en milieu hospitalier mais restent des antibiotiques majeurs en ville.

2.1.6. les autres antibiotiques :

Sont regroupés ici des antibiotiques aussi divers que :

- des anti-tuberculeux (Isoniazide, Rifamycine, Rifampicine), dont l'utilité ne peut être remise en cause mais pour lesquels les dépenses sont faibles.

- des anti-anaérobies, très utiles également notamment en antibioprophylaxie lors d'interventions à haut risque d'infections à anaérobies.

- un antistaphylococcique intéressant, la Fosfomycine, qui figure parmi les vingt premiers antibiotiques prescrits au C.H.R.U. de GRENOBLE en 1986 comme en 1987.

- des tétracyclines, des sulfamides, ...

Tous n'ont pas été étudiés, mais leur consommation n'excède pas 10 % de l'ensemble des antibiotiques.

2.2. REPARTITION PAR FAMILLE DANS CERTAINS SERVICES :

Elle a été effectuée pour les plus gros services consommateurs

en comparant les valeurs de 1986 et de 1987.

2.2.1. Hématologie clinique (schéma 4) :

On a assisté dans ce service à un remaniement de la répartition des antibiotiques avec l'arrivée en force du TIENAM® qui représente d'entrée 11,5 % des prescriptions (il est vrai que la posologie est ici de 4 g/j, soit deux fois plus que la posologie standard). Elle a entraîné une nette diminution de la consommation des céphalosporines (478.475 F au lieu de 645.242 F soit une baisse de 26 %) et ce malgré le maintien d'une énorme consommation de FORTUM® dans le service. Tout ceci ajouté à une augmentation de la consommation de Vancomycine (+ 18 %) a propulsé cette dernière à la tête des antibiotiques prescrits en hématologie clinique (à noter que ce service consomme à lui seul plus de la moitié de la Vancomycine utilisée à l'hôpital de GRENOBLE) . Cette position résulte de son utilisation massive dans la prévention des infections à Staphylocoque chez les agranulocytaires (en association).

La consommation des autres familles d'antibiotiques a légèrement chuté.

2.2.2. Médecine interne et maladies infectieuses (schéma 5)

Si les céphalosporines demeurent la principale famille d'antibiotiques prescrite dans ce service, le fait marquant reste l'incroyable percée de la Vancomycine dont les chiffres de consommation ont été multipliés par 4,4 (de 35.916 F, ils passent à 158.948 F) malgré une diminution du prix unitaire (de 114,7 à 101,7 F le flacon de 500 mg). Cette augmentation s'est fait très nettement ressentir à partir du mois d'août 1987. Pour tenter de l'expliquer, on peut se demander si

l'excellente activité anti-Staphylococcique de la Vancomycine n'a pas entraîné son utilisation en tant que molécule de référence lors de protocoles.

Quoi qu'il en soit, la consommation de Vancomycine est pour beaucoup dans la forte augmentation de la consommation globale en antibiotiques du service (808.438 F au lieu de 581.903., soit + 39 %). Elle justifie également la baisse des pourcentages d'autres familles d'antibiotiques sans pour autant qu'il soit noté de baisse importante des consommations (Pour les quinolones, on assiste même à une augmentation des chiffres de consommation de 147.078 à 150.920 F).

Les pénicillines échappent à cette baisse grâce à une forte croissance de leur consommation (88.071 F contre 26.500 F en 1986, soit une augmentation de 230 %).

2.2.3. Neuro-chirurgie (schéma 6) :

Nous observons dans ce service une chute de près de 50 % de la consommation des céphalosporines, due notamment à une diminution de 90 % de celle du FORTUM®. Parallèlement, nous assistons à une forte hausse des pénicillines, des aminosides, des quinolones et de la vancomycine.

2.2.4. Urgences et réanimation médicale (schéma 7):

La comparaison de la répartition des familles d'antibiotiques dans ces deux unités révèle une grande stabilité dans la prescription. En effet, à part pour les aminosides dont la consommation a fortement chuté, nous ne notons pas de modification majeure pour les autres familles.

Cette stabilité pourrait s'expliquer par la grande diversité des

pathologies qui y sont traitées.

2.2.5. Réanimation chirurgicale (schéma 8) :

Dans ce service où nous avons assisté à une diminution de la consommation globale en antibiotiques (415.842 contre 487.309 F en 1986, soit une baisse de 14,6 %), nous ne constatons pas de grosse perturbation. Les β lactamines restent les antibiotiques les plus prescrits devant les aminosides dont la consommation a augmenté de 12,5 % (de 76.517, elle passe à 86.020 en 1987).

Remarque : Nous avons noté lors de notre étude la difficulté d'interpréter des résultats de consommation donnés en pourcentages; cependant ils nous sont apparus beaucoup plus évocateurs de la prescription des antibiotiques dans un service.

3. LIMITES DE L'ETUDE

3.1. Sa durée :

Cette étude portant sur la consommation des antibiotiques au C.H.R.U. de GRENOBLE n'a été effectuée que sur les deux dernières années(1986-1987).

Il eut été plus intéressant d'analyser l'évolution de l'antibiothérapie sur une plus longue période mais l'informatique ne pouvant restituer que les valeurs des vingt quatre derniers mois, la masse de données à reprendre à la main aurait été trop importante. A noter au passage , à ce point de vue,

la difficulté d'analyse des consommations médicamenteuses en général à partir de l'actuel programme informatique.

3.2. Les risques d'erreur :

Toutes ces manipulations de chiffres ne se font pas sans risque d'erreurs. Celles-ci peuvent être effectuées lors de la rentrée des données sur ordinateur (au niveau des préparateurs en pharmacie ou à notre niveau), ou lors de leur analyse informatique au niveau du C.R.I.H. .

Ainsi cette étude a été perturbée par l'utilisation de résultats du C.R.I.H. en distorsion avec ceux de la pharmacie. En effet, nous avons trouvé par exemple pour le service d'hématologie clinique des chiffres de consommation en céphalosporines inférieurs à ceux du seul FORTUM®. Cette anomalie de découverte fortuite a attiré notre attention et nous a permis d'en découvrir d'autres.

Ces erreurs peuvent s'expliquer par la jeunesse du programme, mais elles doivent rappeler les risques liés à l'informatique, risques d'autant plus pernicieux qu'ils sont relativement rares (d'où cette trop grande confiance à l'égard de l'informatique).

3.3. l'évolution des prix unitaires :

Contrairement aux idées établies, le prix unitaire TTC des antibiotiques n'a pas toujours été à la hausse entre 1986 et 1987. Son évolution peut parfois subir les conséquences de la concurrence;

l'exemple le plus flagrant est celui de la péflacine dont le prix du comprimé est passé de 62,06 F à 42,22 F (soit une baisse de 32 %) et celui de sa forme injectable de 112,35 F à 99,69 F (- 11,3 %) depuis l'arrivée de l'ofloxacine.

Pour d'autres raisons, d'ordre commercial sans doute, le flacon de VANCOCIN® 500 a pour sa part chuté de 122,80 F à 101,70 F (- 17,2 %).

Cette diminution du prix de certaines molécules doit être prise en compte sous peine de fausser les analyses en masquant une augmentation du nombre d'unités consommées (masquant par conséquent les risques de perturbation de l'écologie microbienne).

3.4. liés à l'étude :

* Tout au long de cette étude nous nous sommes attaché à dresser un état des lieux concernant l'antibiothérapie au C.H.R.U. de GRENOBLE en s'appuyant sur des données brutes de consommation. Nous avons volontairement fait abstraction du contexte clinique particulier de chaque service.

C'est pourquoi nous nous sommes gardé de porter un jugement trop rapide sur la qualité des prescriptions au vu des résultats.

* La réalisation des protocoles demandés par les laboratoires pharmaceutiques aux experts vient fausser en partie les chiffres de consommation établis par la pharmacie. En effet, il s'agit en général de comparer, dans des conditions bien précises, un médicament nouveau à un traitement de référence. En antibiothérapie, les protocoles ont souvent

pour but de prouver qu'une nouvelle molécule peut remplacer à elle seule une association de référence. Deux phénomènes devraient alors être pris en compte :

- le risque d'augmentation de la consommation des antibiotiques de référence; mais son estimation s'avère difficile.

- l'évaluation chiffrée par l'expert des antibiotiques qu'il aurait du utiliser en l'absence du produit à tester. En effet si ce dernier ne coûte rien à l'hôpital, il masque une consommation en antibiotiques qui eux auraient été achetés par la pharmacie.

Le manque d'informations à ce sujet est donc à prendre en compte lors de l'analyse des résultats de cette étude.

* Parmi tous les produits achetés par la pharmacie, certains ne sont pas consommés à l'hôpital. Il s'agit de médicaments dont l'usage est normalement réservé à l'usage hospitalier mais qui, dans certains cas particuliers, sont prescrits pour un malade non hospitalisé. Ce processus appelé "retrocession" est souvent utilisé avec les antibiotiques qui, par souci de protection vis à vis des phénomènes de résistance, voient souvent leur usage réservé à l'hôpital.

Cette consommation est donc prise en compte dans les dépenses de la pharmacie (et l'a été dans notre étude), mais sa présence dans les chiffres de consommation hospitalière est discutable.

L'exemple des comprimés de PEFLACINE® reflète bien ce phénomène : sur 18.649 comprimés dispensés par la pharmacie de l'hôpital en 1986, 5.969 l'étaient pour des personnes non hospitalisées au C.H.R.U., soit près du tiers !

PERSPECTIVES

CINQUIEME PARTIE

PERSPECTIVES

La place de plus en plus importante qu'occupent les antibiotiques à l'hôpital justifie l'intérêt grandissant qui leur est porté à tous les niveaux : clinique, bactériologique, pharmaceutique et économique.

Après les diverses études qui ont souligné l'existence et les risques d'une utilisation irrationnelle de ces molécules, il est temps pour chacun de réagir face à cette situation qui, au niveau de la pharmacie et de l'économet au moins, est alarmante.

Remarque : Cette réaction semble être amorcée au C.H.R.U. de GRENOBLE : il y a eu les audits sur le FORTUM® et sur le TIENAM®; maintenant on parle de consensus : lors de la dernière réunion de la Commission des Antibiotiques, il a en effet été décidé de lancer une campagne de concertation en vue de l'élaboration de consensus d'utilisation des antibiotiques. Elle débutera dès le 18 mai 1988 avec les aminosides.

1. LE DIALOGUE

* L'élaboration de consensus semble être un moyen d'avenir pour la maîtrise de l'antibiothérapie en milieu hospitalier. Ceux-ci peuvent être intéressants à différents titres : non seulement ils permettent de définir

des règles de prescription, qui pourront éventuellement servir de base à la réalisation d'audits, mais en plus leur élaboration suscite de la part des participants des questions, et permet d'établir un dialogue entre cliniciens, bactériologistes, et pharmaciens.

* Le passage des étudiants en pharmacie dans les services cliniques favorise lui aussi le dialogue entre le pharmacien et le clinicien. Il permet à l'étudiant d'intégrer ses connaissances théoriques à la réalité clinique, mais aussi au clinicien d'obtenir des renseignements complémentaires dans des domaines plus pharmaceutiques : la chimie des médicaments, leur pharmacocinétique, la pharmacovigilance et les interactions médicamenteuses.

Il doit en outre permettre de suivre de plus près la thérapeutique des malades : dans un domaine aussi spécialisé que celui des antibiotiques, il semble intéressant de faire comprendre au malade l'importance de l'observance de son traitement, pour lui comme pour la collectivité (on connaît en effet le risque de sélection d'espèces résistantes lors de traitements mal suivis).

* Notons au passage le rôle indispensable de la Commission des antibiotiques dans le dialogue antibiotique au sein des hôpitaux.

2. L'INFORMATIQUE

L'utilisation de l'informatique dans le suivi et l'analyse des données biologiques, cliniques, et thérapeutiques du malade est déjà une

réalité pour certains services cliniques. L'élargissement de son utilisation à tous les services, en relation avec les laboratoires et la pharmacie, devrait permettre une meilleure analyse des dossiers de la part du prescripteur.

De plus, le dialogue serait alors facilité entre le clinicien, le bactériologiste, et le pharmacien, et tout le monde s'accorde à penser que la maîtrise de l'antibiothérapie en serait bénéficiaire.

3. MISE EN PLACE D'UNE ORDONNANCE NOMINATIVE

La mise en place d'une ordonnance nominative pour la prescription de certains antibiotiques a déjà montré son efficacité dans le contrôle de l'antibiothérapie en milieu hospitalier. Ainsi l'expérience toulousaine (27) a-t-elle permis :

- de réduire la consommation des molécules délivrées sur ordonnance nominative.
- d'obtenir directement des renseignements sur les malades traités par ces molécules, renseignements qui ont ensuite été analysés par un programme d'analyse statistique spécialement conçu pour cette étude.

Il serait intéressant de tenter une telle expérience à GRENOBLE, dans un premier temps sur un nombre restreint de molécules sélectionnées (cf. annexe 1)

4. LES NOUVELLES THERAPEUTIQUES ANTIBIOTIQUES

* Autant que dans son suivi, c'est dans la pratique de certaines formes d'antibiothérapie que des progrès sont envisageables.

- Ainsi en antibioprophylaxie note-t-on plus d'indications affectives que réellement documentées (40). Cette thérapeutique nouvelle qui représente près du quart de la consommation antibiotique à l'hôpital, reste pourtant encore trop peu documentée (sauf pour certains types de chirurgies). Les efforts qui sont entrepris pour combler ce retard doivent être poursuivis afin de maîtriser l'engouement exagéré des équipes chirurgicales qui a fait suite à la parution des premiers bons résultats. Ils doivent porter aussi bien sur ses indications que sur sa durée souvent trop longue (on voit parfois des antibioprophylaxies se prolonger dix jours après une intervention).

Par ailleurs l'instauration d'une ordonnance nominative pour la prescription d'antibiotiques s'est avérée très efficace sur l'antibioprophylaxie en chirurgie (14).

- La détermination de la durée d'un traitement antibiotique reste un point sur lequel les avis sont partagés. Cependant, on observe à l'heure actuelle une tendance à sa diminution. Ce thème a fait l'objet en mai 1987 d'un symposium patroné par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française intitulé : "Vers une antibiothérapie raccourcie".

Il en ressort que si la possibilité de réduire la durée d'un traitement antibiotique lors de certaines infections a déjà été démontrée, analysée, et publiée, elle reste souvent inappliquée dans la réalité de la prescription (4). Cette méfiance vis à vis de

l'"antibiothérapie raccourcie" peut être expliquée par l'association d'un manque d'information et d'un souci de sécurité de la part du clinicien.

Une étude théorique menée par LEVY (25) montre l'avantage financier que pourrait avoir une "antibiothérapie raccourcie" efficace.

Lever le doute concernant l'"antibiothérapie raccourcie" permettrait donc, à pronostic égal, de réduire considérablement les dépenses de santé (soins médicaux, mais également remboursement des indemnités journalières par la sécurité sociale).

5. LE SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

Le suivi de l'évolution des résistances et sa comparaison à celui de la consommation des antibiotiques permet souvent d'établir une liaison de cause à effet (8),(31). Le laboratoire de bactériologie du C.H.R.U. de GRENOBLE compte lancer prochainement une étude en ce sens.

L'interprétation des résultats devrait nous permettre d'établir des cartes épidémiologiques de l'hôpital, de mieux cerner l'évolution des résistance, et qui sait de la maîtriser par la réduction et l'alternance de l'utilisation des antibiotiques (6),(29)

CONCLUSION

CONCLUSION

L'incidence budgétaire des antibiotiques au C.H.R.U. de GRENOBLE, comme dans tous les hôpitaux français, a connu ces dernières années un accroissement alarmant. Il devenait donc urgent de recenser et d'analyser la consommation en antibiotiques afin de sensibiliser l'ensemble des personnes concernées et de lancer une vaste campagne visant à rationaliser cette prescription.

Cette étude dresse donc un bilan de l'antibiothérapie telle qu'elle est ressentie par le pharmacien. Elle débouche sur la nécessité d'adopter rapidement une politique rationnelle de l'usage des antibiotiques, sous peine de déséquilibrer irrémédiablement un budget qu'il est déjà très difficile de maîtriser.

Elle nous a en outre permis de déterminer les molécules et les services sur lesquels il fallait dans un premier temps exercer un suivi.

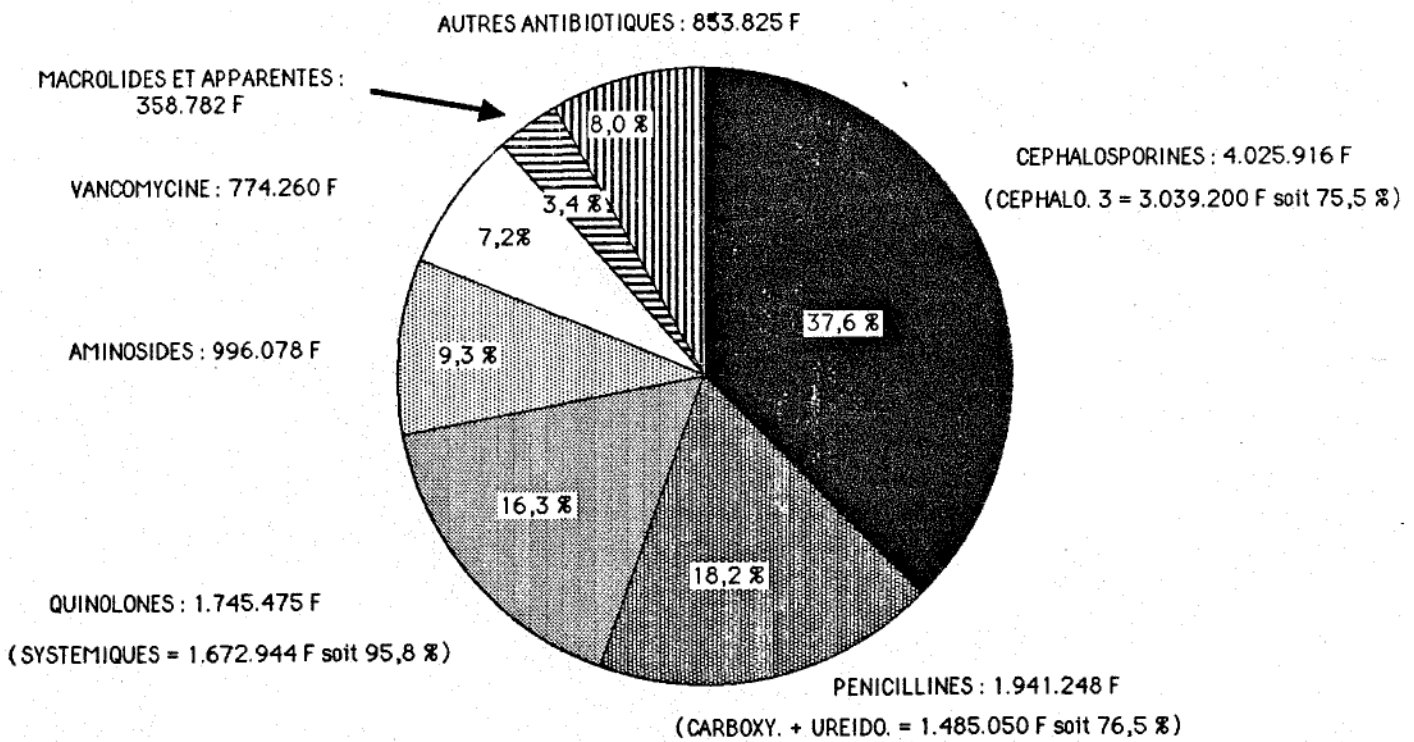
Les répercussions d'une antibiothérapie non réglementée ayant été perçues par les bactériologistes et les cliniciens, il semble que tout le monde soit prêt à se mobiliser pour mener à bien une campagne de rationalisation de cette thérapeutique.

Certains que le dialogue et la concertation sont à la base de la

réussite d'une telle entreprise, nous souhaitons donc voir se poursuivre les efforts entrepris dans ce domaine à l'hôpital de GRENOBLE, notamment au niveau de la Commission des antibiotiques et de l'établissement de consensus.

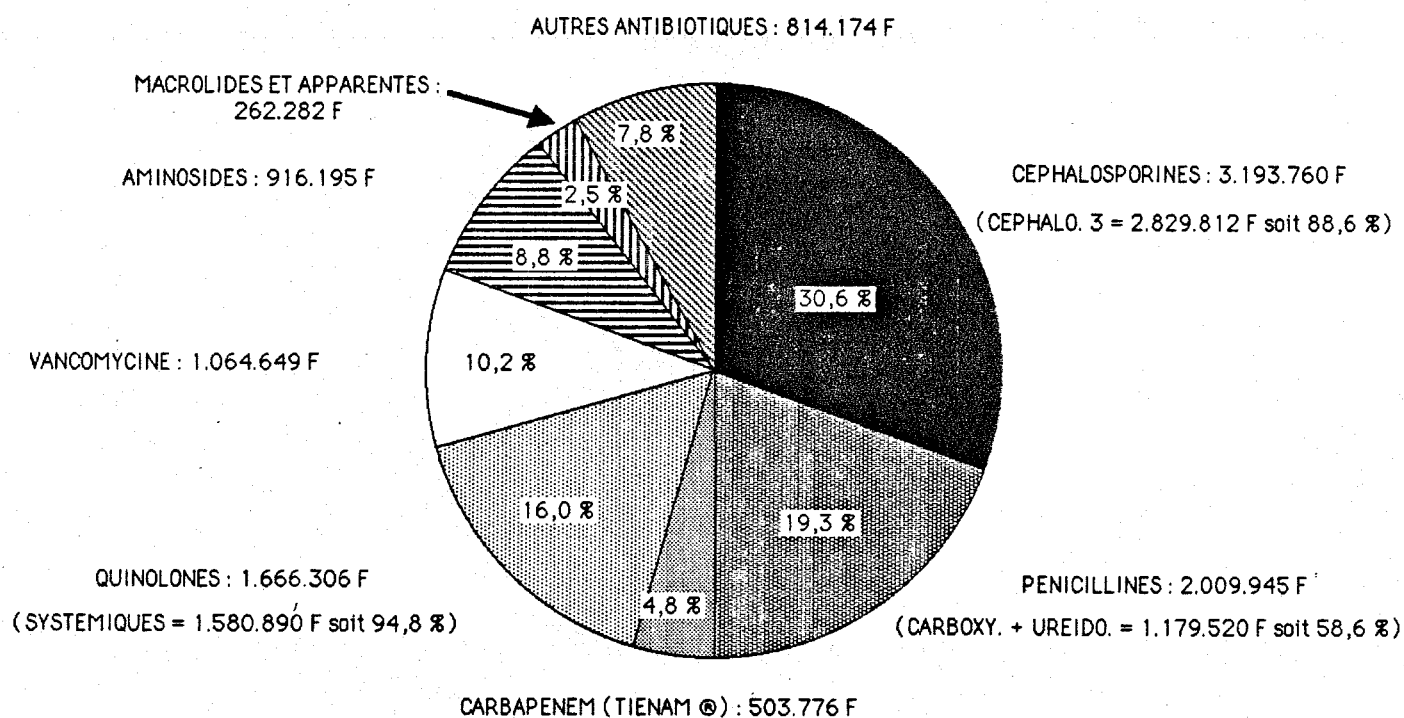
ANNEXES

SCHEMA N°2



CONSOMMATION DES DIFFERENTES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES AU CHRU GRENOBLE EN 1986

SCHEMA N°3



CONSOMMATION DES DIFFERENTES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES AU CHRU GRENOBLE EN 1987

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL DE TOULOUSE

ORDONNANCE ANTIBIOTIQUE

BADGE
D'IDENTIFICATION*- A utiliser pour chaque prescription d'antibiotiques désignés :*AMIKLIN, AUGMENTIN, BAYPEN, CEFOBIS, CLAFORAN, FOSFOCINE, FORTUM,
MOXALACTAM, NITRO IMIDAZOLE, PEFLACINE, PIPERILLINE, ROCEPHINE,
VANCOMYCINE.*- A renouveler à chaque prescription.*

COCHER UNE SEULE CASE

- Prophylaxie chirurgicale : ☐
 intervention } Durée (1) 24 H ☐
 } 48 H ☐
- Traitement antibiotique empirique ☐
 site de l'infection

 germe pathogène suspecté

 (cultures effectuées) ☐
- Traitement antibiotique adapté : ☐
 site de l'infection } Durée
 } 5 jours
 germes

- Prophylaxie non chirurgicale ☐
 pour

(1) Cocher la durée voulue

Cocher : 1 ^{ère} ordonnance <input type="checkbox"/>		Renouvellement <input type="checkbox"/>
Date de l'Ordonnance	ANTIBIOTIQUE(S)	POSOLOGIE PAR PRODUIT

NOM DU PRESCRIPTEUR :

CET ANTIBIOTIQUE EST-IL PRESCRIT SEUL OU EN ASSOCIATION AVEC :

.....

.....

POSOLOGIE MOYENNE DES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES ETUDIES

ANTIBIOTIQUE	POSOLOGIE MOYENNE POUR UN ADULTE "SAIN" en g/j	POSOLOGIE MOYENNE POUR UN ADULTE "SAIN" en unités de prise/j
AMIKLIN 500 mg " 250 mg	1	2
APACEF 1 g	2	2
AUGMENTIN 1 g " 500 mg	2 - 3	2
BAYPEN 5 g " 2 g	15	3
CEFOBIS 1 g	4	4
CLAFORAN 1 g	3 - 6	4
CUROXIME 1500 mg	1,5	1
ERYTHROMYCINE 1 g	2 - 3	2
FORTUM 1 g	3 *	3 *
FOSFOCINE 4 g	8 - 12	3
JOSACINE 500 mg	2	4
KEFANDOL 750 mg	3	4
MEFOXIN 2 g " 1 g	3 - 6	3
OFLOCET 200 mg	0,4	2
PANSPORINE 1 g	1 - 2	2
PEFLACINE 400 mg	0,8	2
ROCEPHINE 1 g	1 - 2	2
TIBERAL 500 mg	1 - 1,5	3
TICARPEN 5 g	15	3
TIENAM 500 mg	2 *	4 *
YANCOCIN 500 mg	2	4

* posologies doublées en hématologie

**VALEURS CORRESPONDANT AU SCHEMA DE L'EVOLUTION DES BUDGETS ANTIBIOTIQUES ET MEDICAMENTS
PAR RAPPORT A L'ANNEE PRECEDENTE**

	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	/	1982	1983	1984	1985	1986	1987
BUDGET ANTIBIOTIQUES (valeur approx. en M de F)	1,6	1,6	1,8	1,9	1,6	1,8	2	/	4,5	6,7	6,4	8,5	12,5	13,2
BUDGET "MEDICAMENTS" (valeur approx. en M de F)	10,4	10,6	11,6	12,0	14,2	14,5	14,8	/	25	30	33	36	44,5	47
RAPPORT BUDGET ANTIBIOTIQUES SUR BUDGET MEDICAMENTS (en %)	15,5	14,8	15,1	16,1	11,1	12,6	13,9	/	18	22	19	23	28	28
EVOLUTION DU BUDGET ANTIBIOTIQUES (en %)	-	-2,8	12,8	9,7	-18,7	16,24	12,1	/	-	48,9	-4,5	32,8	47,1	5,6
EVOLUTION DU BUDGET "MEDICAMENTS" (en %)	-	1,4	10,2	3,1	18,2	2,4	1,6	/	-	20	10,0	9,1	23,6	5,6

Tableau **3**

**EVOLUTION 86-87 DES JOURNEES D'HOSPITALISATION
DES SERVICES GROS CONSOMMATEURS D'ANTIBIOTIQUES :**

SERVICE	NOMBRE DE JOURNEES D'HOSPITALISATION FACTUREES EN 1986	NOMBRE DE JOURNEES D'HOSPITALISATION FACTUREES EN 1987
HEMATOLOGIE CLINIQUE	9.497	10.945
GASTRO-ENTERO-HEPATOLOGIE	10.579	7.741
ONCOLOGIE MEDICALE	5.638	6.560
MEDECINE INTERNE ET INFECTIEUSE	14.053	14.865
REANIMATION ET URGENCES MEDICALES	9096	9.178
REANIMATION CHIRURGICALE	2.844	3.034
CHIR. GLE. ET DIG.- REP. MAIN	16.006	16.215
CHIRURGIE CARDIAQUE ET GENERALE	3.643	3.768
CHIRURGIE VASCULAIRE	11.729	12.854
CHIRURGIE GENERALE ET INFANTILE	10.747	12;145
O.R.L.	14.884	16.815
ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE	24265	26.941
NEURO-CHIRURGIE	16.635	18.088
CHIRURGIE THORACIQUE	11473	10.843
ELISEE CHATIN MEDECINE GERIATRIE	12.122	12.571
GERIATRIE 1 CHISSE	41.390	43.568
TOTAL C.H.R.U.G.	679504	683686

ANTIBIOTIQUES UTILISES AU CHRU GRENOBLE EN 1986-1987 :

1. BETA LACTAMINES :

1.1. Pénicillines :

Benzylpénicilline (ou Pénicilline G)	<i>SPECILLINE G ®</i>	flc 0,5 - 1 et 5 M
Benzylpénicilline + procaïne	<i>BIPENICILLINE ®</i>	flc 1 M
Benzathine benzylpénicilline	<i>EXTENCILLINE ®</i>	flc 1,2 M
Phénoxyéthylpénicilline	<i>ORACILLINE ®</i>	cpr 1 M
Oxacilline	<i>BRISTOPEN ®</i>	gél 0,5 et 1 g
Ampicilline	<i>TOTAPEN ®</i>	gél 500 mg, flc 0,5 - 1 et 2 g
Amoxicilline	<i>CLAMOXYL ®</i>	gél 500 mg, sac 125 et 250 mg, flc 0,5 - 1 et 2 g
Amoxicilline + Ac. clavulanique	<i>AUGMENTIN ®</i>	sac 125 - 250 et 500 mg, cpr 500 mg, flc 1 g
Pivmecillinam	<i>SELEXID ®</i>	cpr 200 mg
Azlocilline	<i>SECUROPEN ®</i>	flc 2 et 5 g
Mezlocilline	<i>BAYPEN ®</i>	flc 0,5 - 1 - 2 et 5 g
Ticarcilline	<i>TICARPEN ®</i>	flc 1 - 2 et 5 g

1.2. Céphalosporines :

I	Céfalexine	<i>KEFORAL ®</i>	sac 250 mg, cpr 500 mg
	Cefaloridine	<i>CEPORINE ®</i>	flc 250 mg
	Cefalotine	<i>KEFLIN ®</i>	flc 1 g
	Cefazoline	<i>CEFACIDAL ®</i>	flc 1 g
II	Céfamandole	<i>KEFANDOL ®</i>	flc 750 mg
	Cefotetan	<i>APACEF ®</i>	flc 1 g
	Cefoxitine	<i>MEFOXIN ®</i>	flc 1 et 2 g
	Céfuroxime	<i>CUROXIME ®</i>	flc 750 et 1500 mg
III	Cefmenoxime	<i>CEMIX ®</i>	flc 1 g
	Cefopérazone	<i>CEFOBIS ®</i>	flc 1 g
	Cefotaxime	<i>CLAFORAN ®</i>	flc 0,5 et 1 g
	Cefotiam	<i>PANSPORINE ®</i>	flc 1 g
	Cefsulodine	<i>PYOCEFAL ®</i>	flc 1 g
	Ceftazidime	<i>FORTUM ®</i>	flc 1 g
	Ceftriaxone	<i>ROCEPHINE ®</i>	flc 1 g
	Latamoxef	<i>MOXALACTAM ®</i>	flc 1 g

1.3. Carbapénems :

Tienamycine	<i>TIENAM ®</i>	flc 250 et 500 mg
-------------	-----------------	-------------------

2. MACROLIDES ET APPARENTES :

2.1. Macrolides vrais :

Erythromycine (éthylsuccinate)	<i>ERYTHROCINE ®</i>	sac 1 g, flc 1 g
Erythrocyne (propionate)	<i>PROPIOCINE ®</i>	cpr 500 mg
Josamycine	<i>JOSACINE ®</i>	cpr 500 mg
Spiramycine	<i>ROVAMYCINE ®</i>	cpr 500 mg

2.2. Lincosanides :

Clindamycine	<i>DALACINE ®</i>	amp 600 mg
Lincomycine	<i>LINCOCINE ®</i>	amp 600 mg

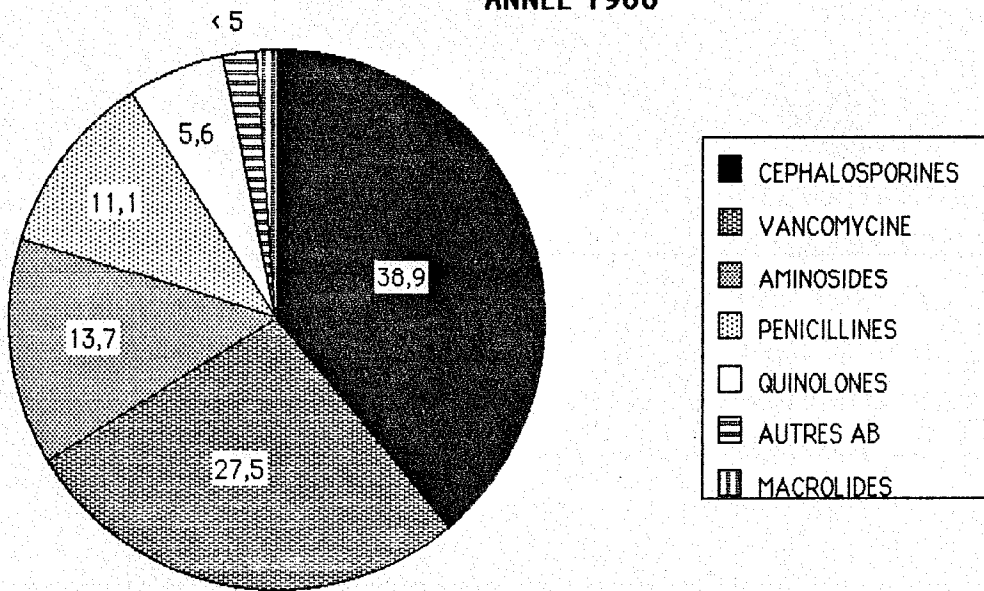
2.3. Synergistines :

Pristinamycine	<i>PYOSTACINE ®</i>	cpr 500 mg
Virginiamycine	<i>STAPHYLOMYCINE ®</i>	cpr 250 mg, pdre orale péridiatrique, pdre chir.

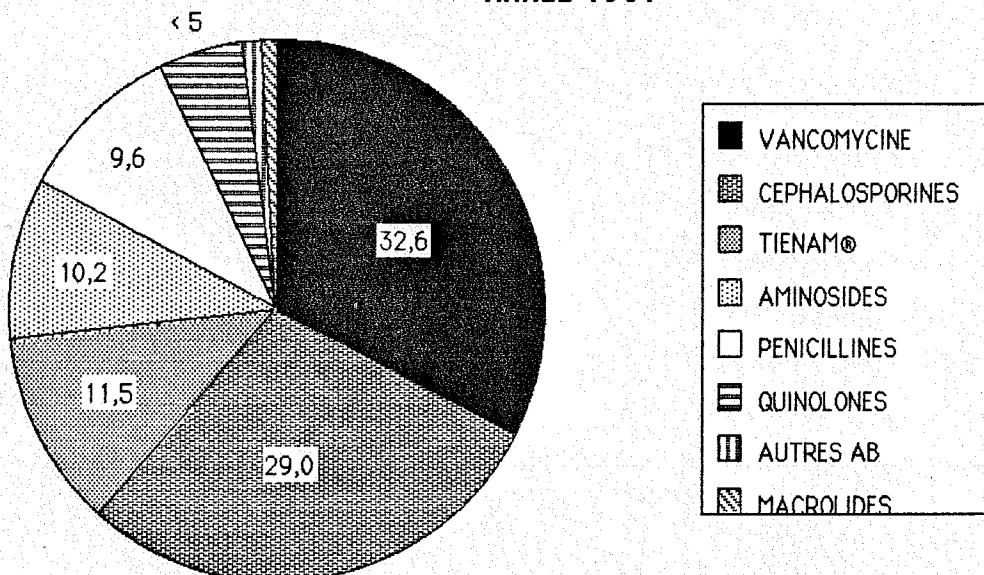
3. AMINOSIDES :		
Amikacine	AMIKLIN ®	flc 0,25 et 0,5 g
Dibékacine	DEBEKACYL ®	amp 75 mg
Gentamycine	GENTOGRAM ®	amp 10 - 40 et 80 mg
Néomycine	NEOMYCINE ®	cpr 250 mg
Nétilmicine	NETROMICINE ®	amp 25, 50 et 100 mg
Streptomycine	STREPTOMYCINE ®	amp 1 g
Tobramycine	NEBCINE ®	flc 25 et 75 mg
Tobramycine	---	flc pdre 7,5 g
Spectinomycine	TROBICINE ®	flc 2 g
4. QUINOLONES :		
4.1. Quinolones urinaires :		
Acide nalidixique	NEGRAM ®	cpr 500 mg
Acide pipémidique	PIPRAM ®	gél 200 mg, cpr fort 400 mg
Norfloxacin	NOROXINE ®	cpr 400 mg
4.2. Quinolones systémiques :		
Ofloxacin	OFLOCET ®	cpr 200 mg
Péfloxacin	PEFLACINE ®	cpr 400 mg, flc 400 mg
5. SULFAMIDES ET APPARENTES :		
Sulfaméthizol	RUFOL ®	cpr 100 mg
Triméthoprime + Sulfaméthoxazole	BACTRIM ®	cpr ad. fort, amp
6. CYCLINES :		
Doxycycline	VIBRAMYCINE ®	cpr 100 mg
"	VIBRAVEINEUSE ®	amp 100 mg
7. IMIDAZOLES :		
Métronidazole	FLAGYL ®	cpr 250 mg
Métronidazole	---	flc 500 mg
Ornidazole	TIBERAL ®	cpr 500 mg, amp
8. AUTRES ANTIBIOTIQUES :		
Vancomycine	VANCOCIN ®	flc 500 mg, flc pdre orale 10 g
Fosfomycine	FOSFOCINE ®	flc 1 et 4 g
Colistine	COLIMYCINE ®	flc 1 M
Acide fucidique	FUCIDINE ®	drg 250 mg
Rifampicine	RIFADINE ®	gél 300 mg, amp 600 mg
Rifamycine	RIFOCINE ®	amp 250 et 500 mg
Isoniazide	RIMIFON ®	cpr 50 et 150 mg, amp 500 mg
Ethambutol	DEXAMBUTOL ®	drg 250 et 500 mg
Polymyxine B	POLYMYXINE ®	flc 50 mg
Chloramphénicol	TIFOMYCINE ®	flc suspension chirurgicale
Nitroxoline	NIBIOL FORTE ®	cpr 100 mg
Nitrofurantoïne	FURADOINE ®	cpr 50 mg
"	MICRODOINE ®	gél 50 mg

cpr = comprimé drg = dragée gél = gélule sac = sachet
amp = ampoule flc = flacon

ANNEE 1986

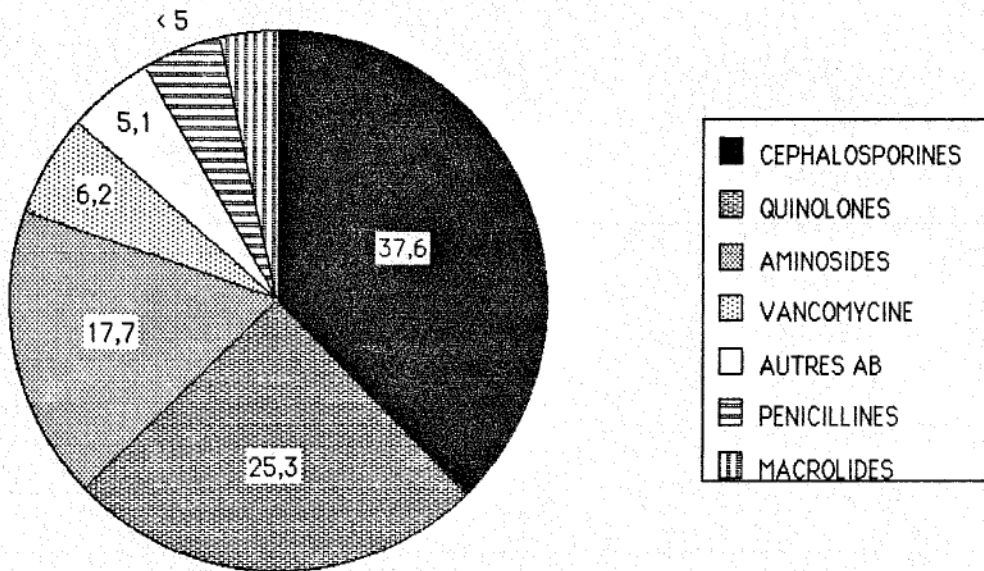


ANNEE 1987

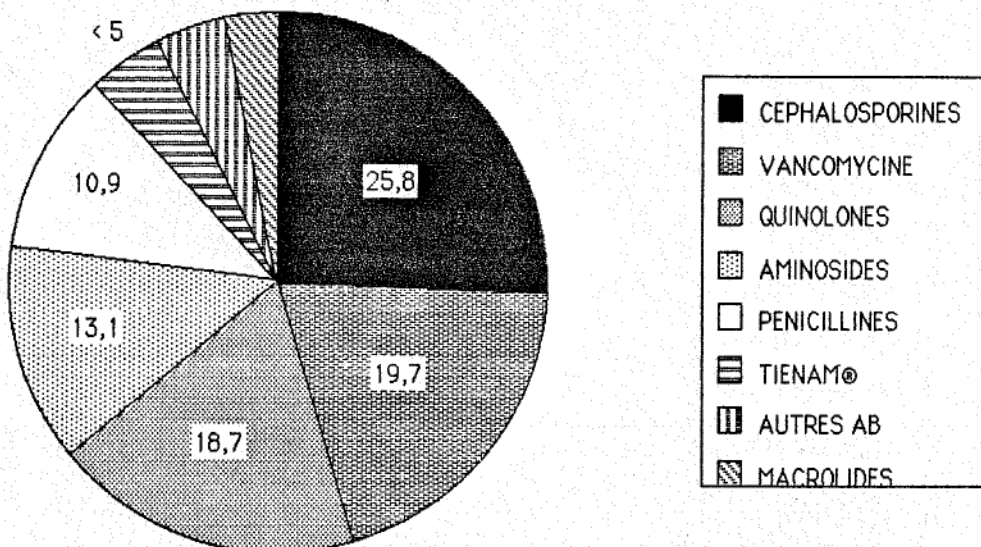


REPARTITION DES ANTIBIOTIQUES EN HEMATOLOGIE MEDICALE (en %)

ANNEE 1986

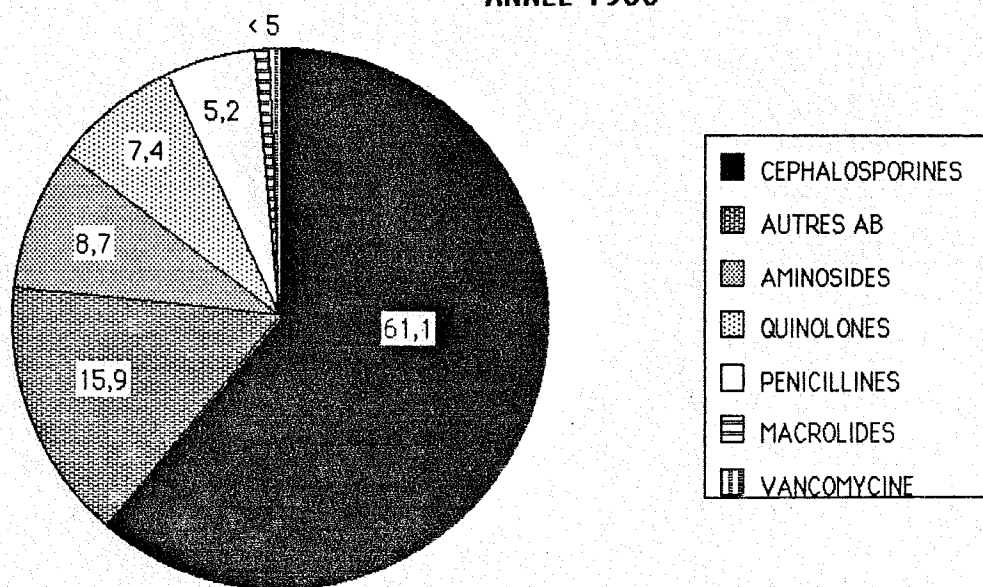


ANNEE 1987

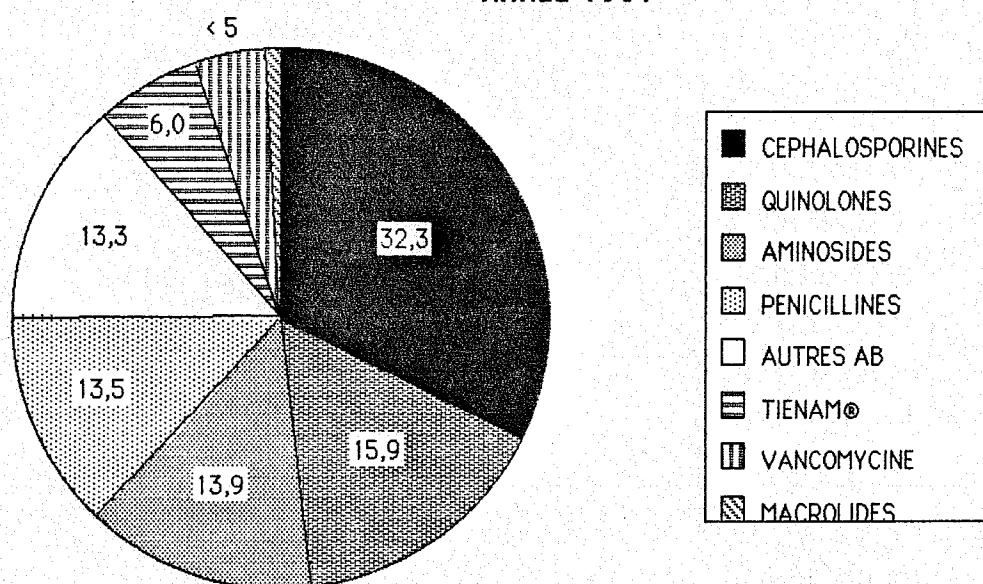


REPARTITION DES ANTIBIOTIQUES EN MEDECINE ET MALADIES INFECTIEUSES (en %)

ANNEE 1986

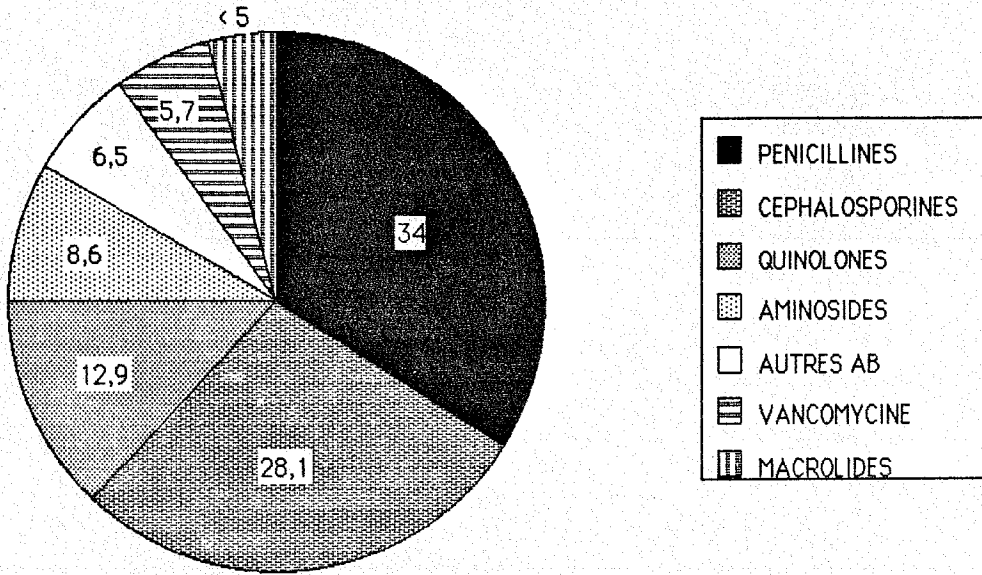


ANNEE 1987

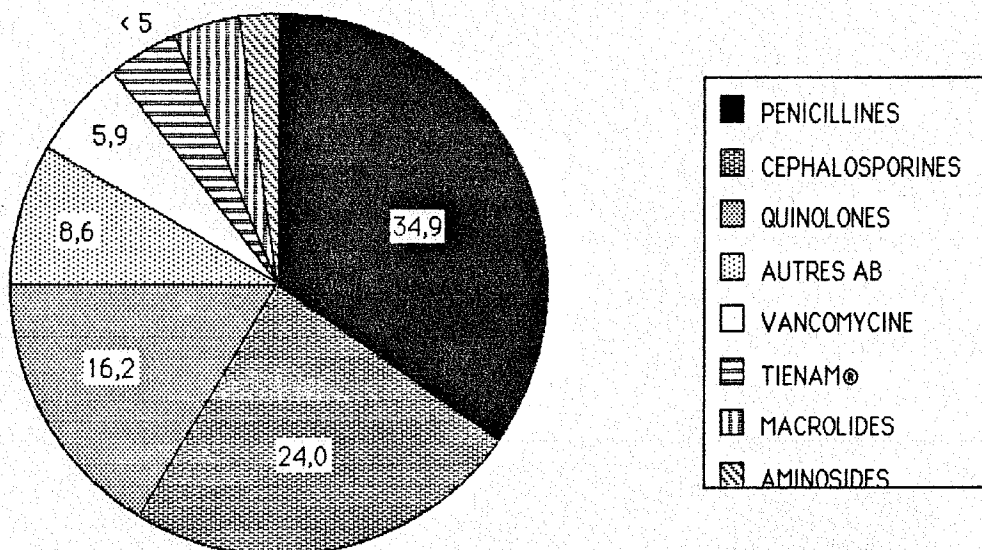


REPARTITION DES ANTIBIOTIQUES EN NEUROCHIRURGIE (en %)

ANNEE 1986

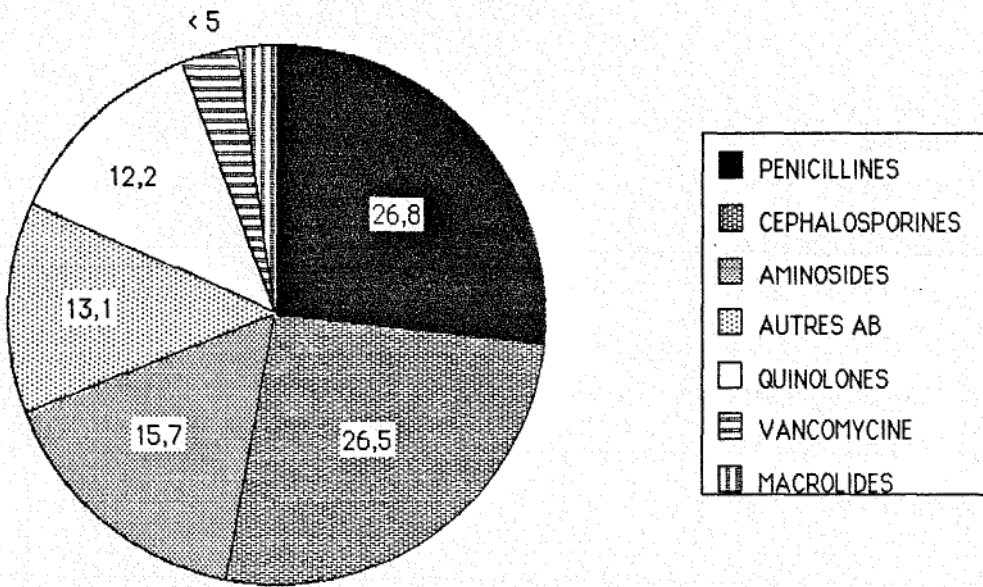


ANNEE 1987

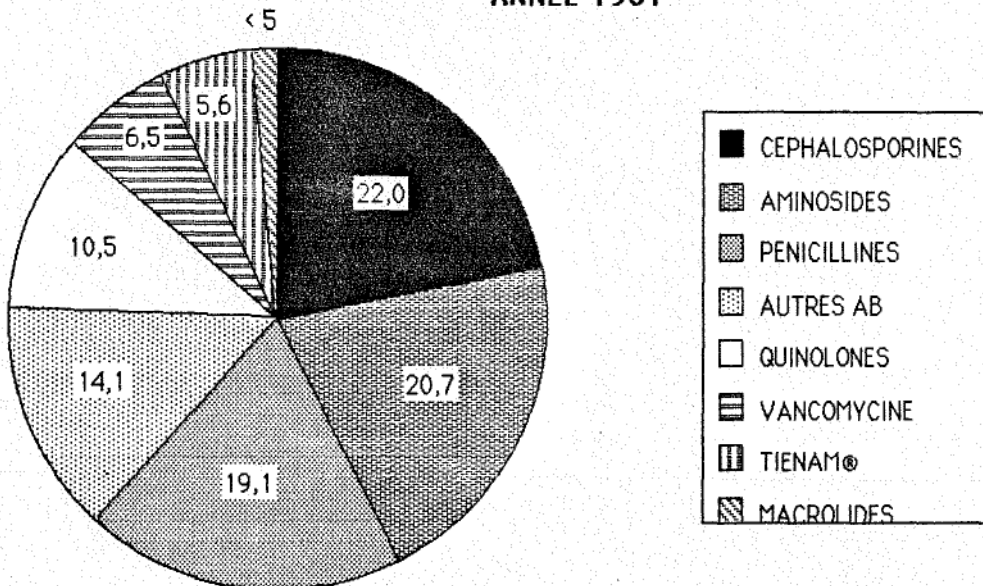


REPARTITION DES ANTIBIOTIQUES AUX D'URGENCES ET EN REANIMATION MEDICALE (en %)

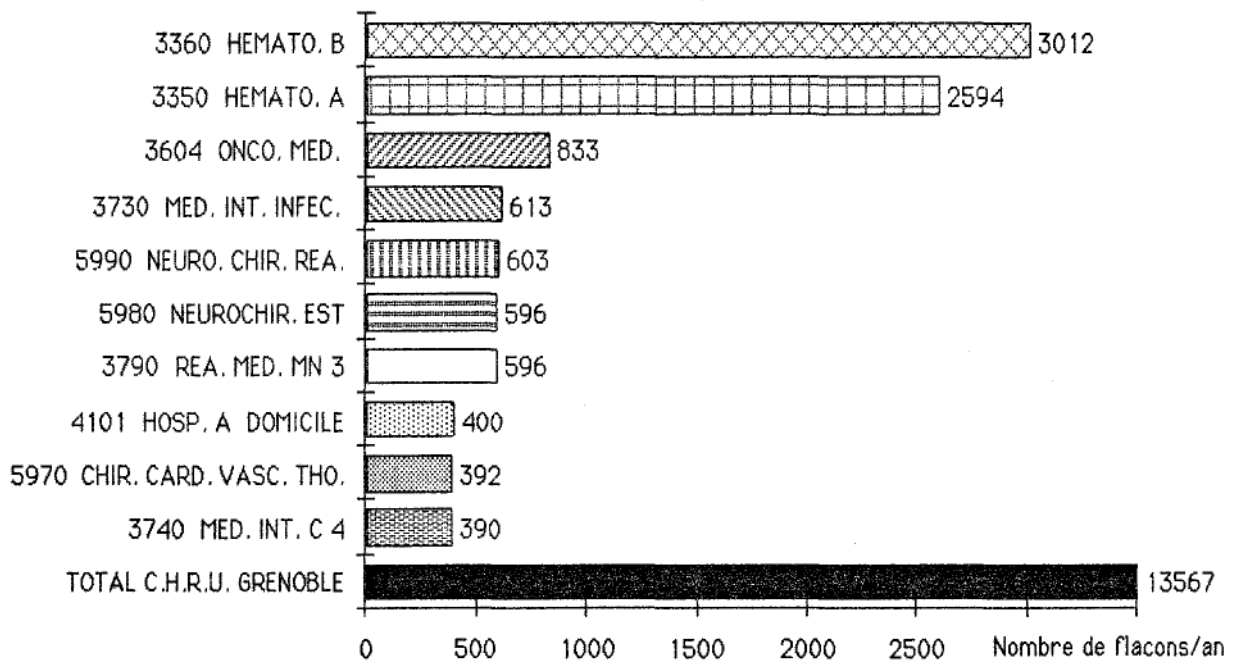
ANNEE 1986



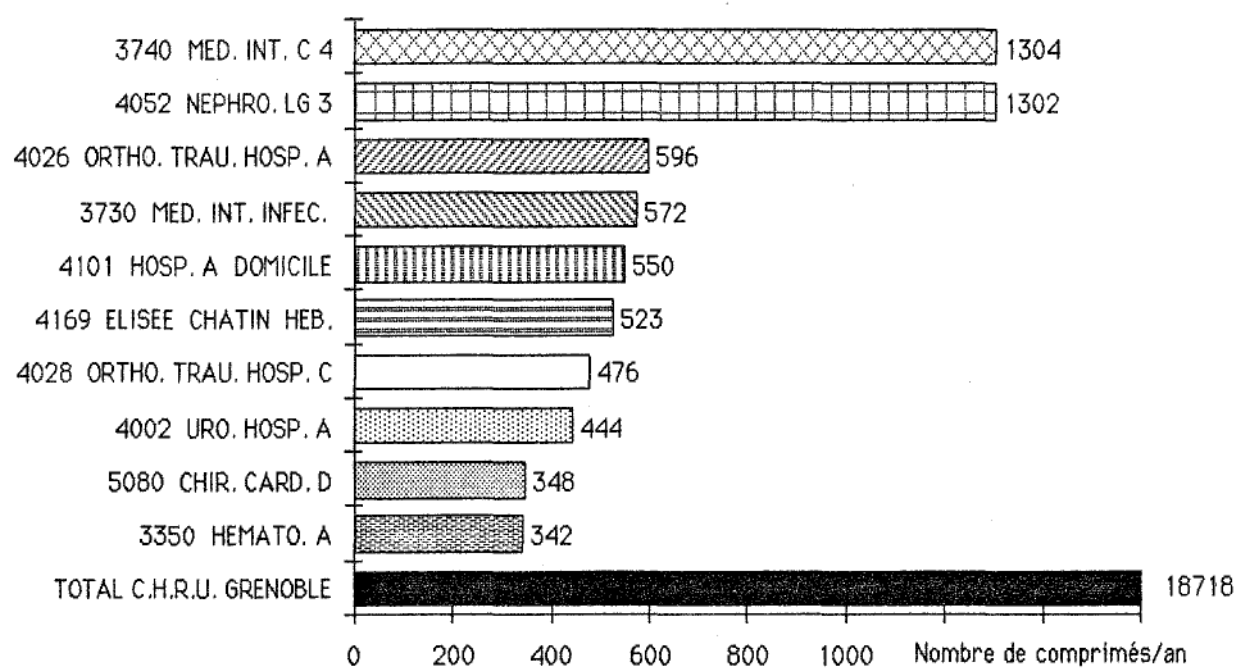
ANNEE 1987



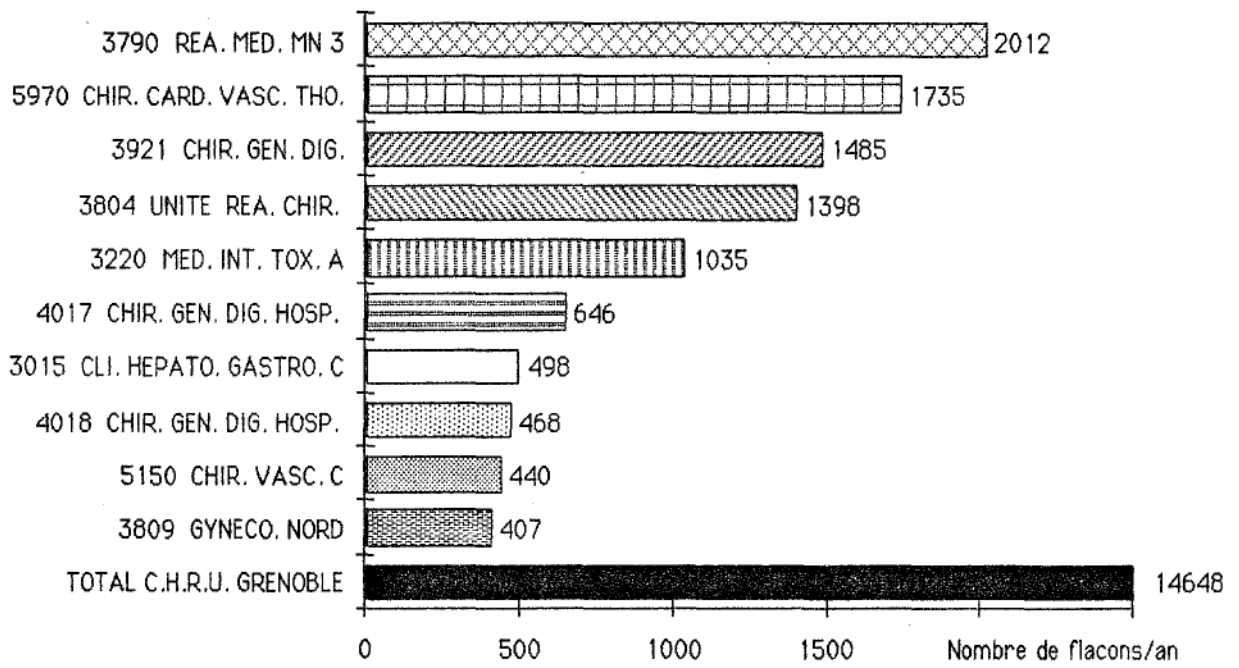
REPARTITION DES ANTIBIOTIQUES EN REANIMATION CHIRURGICALE (en %)



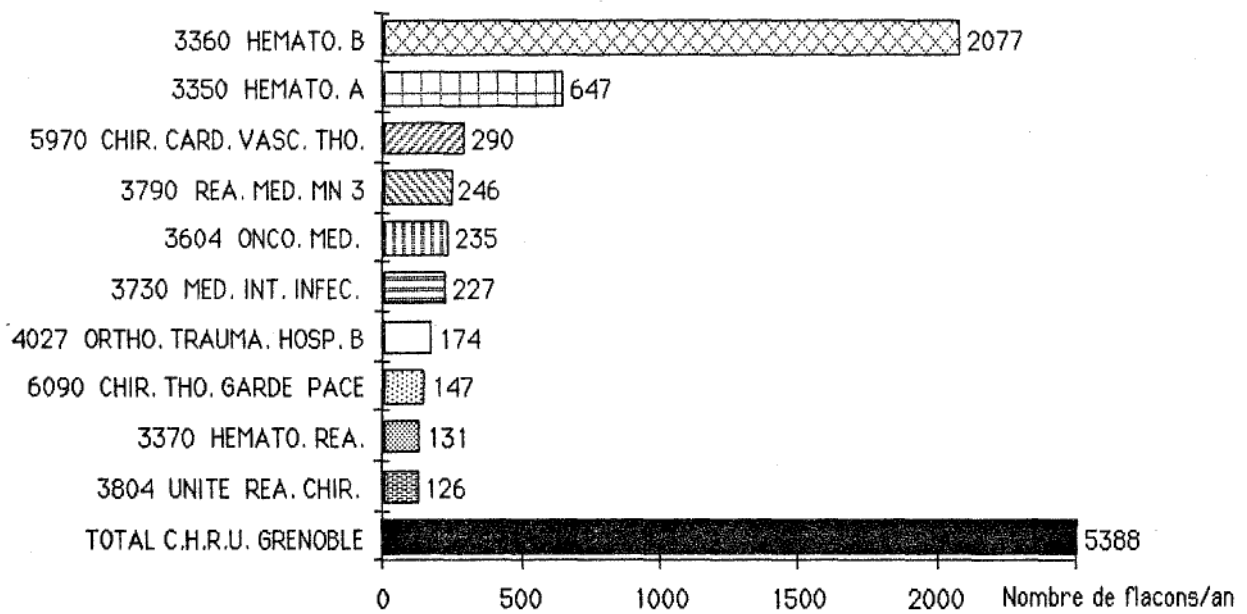
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE FORTUM 1 g FLACONS AU CHRU GRENOBLE EN 1986



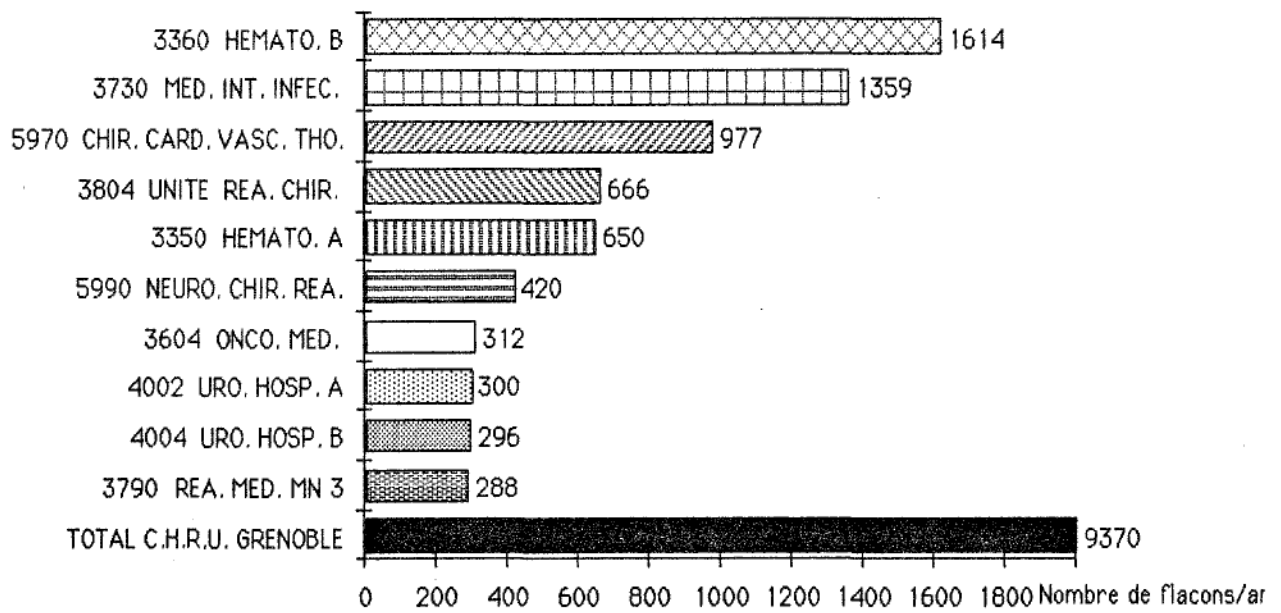
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE PEFLACINE COMPRIMES AU CHRU GRENOBLE EN 1986



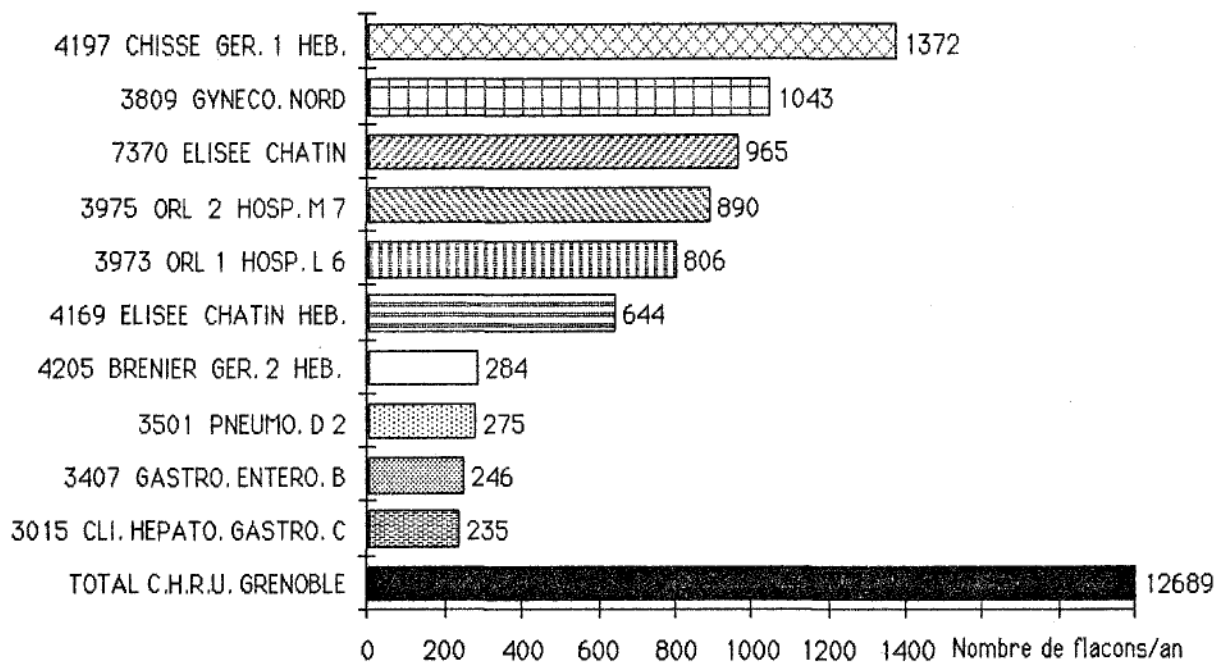
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE BAYPEN 5 g FLACONS AU CHRU GRENOBLE EN 1986



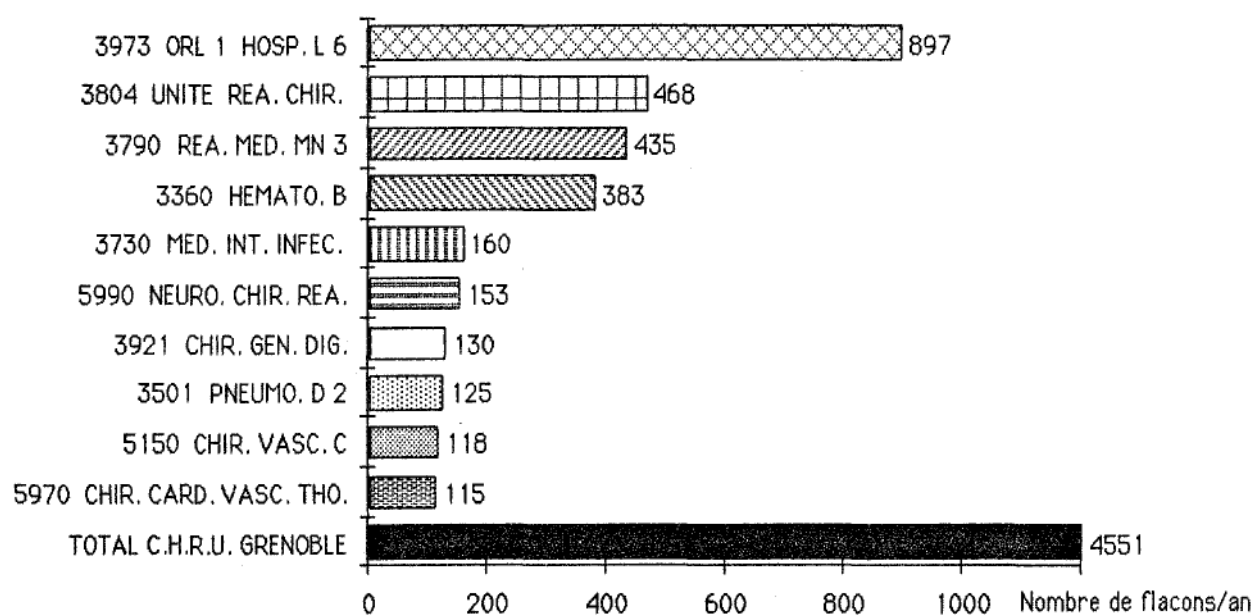
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE VANCOCIN 500 mg FLAcons AU CHRU GRENOBLE EN 1986



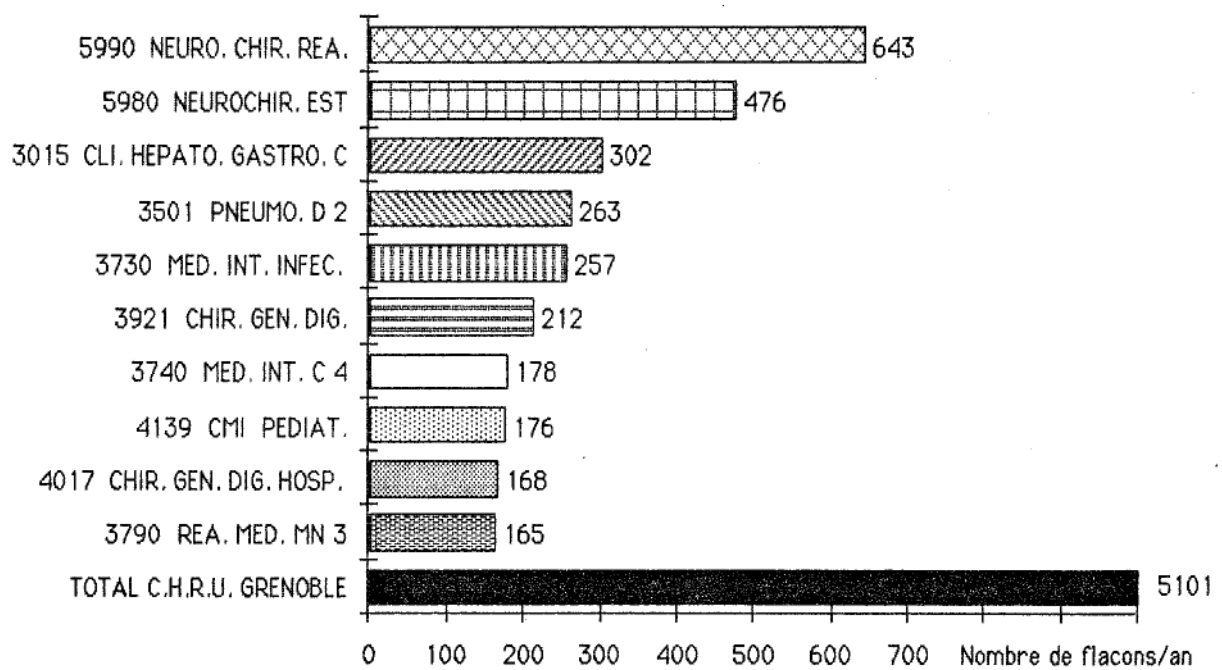
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS D'AMIKLIN 0,5 g FLACONS AU CHRU GRENOBLE EN 1986



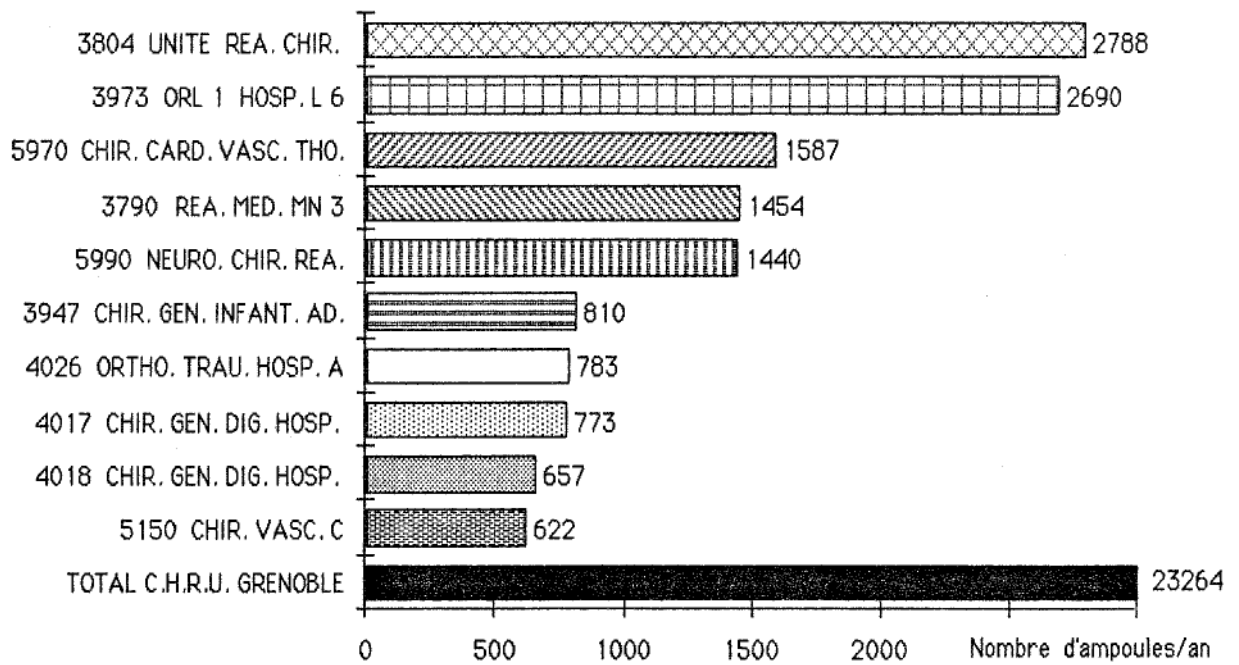
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE CLAFORAN 1 g FLACONS AU CHRU GRENOBLE EN 1986



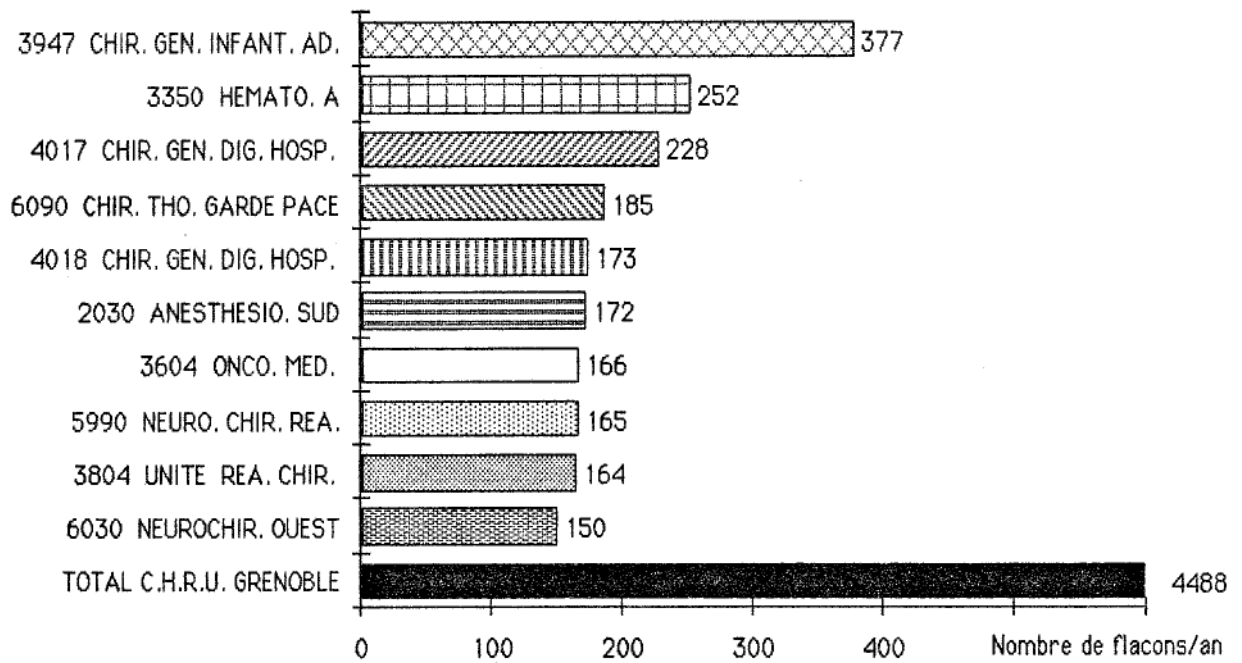
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE PEFLACINE INJECTABLE AU CHRU GRENOBLE EN 1986



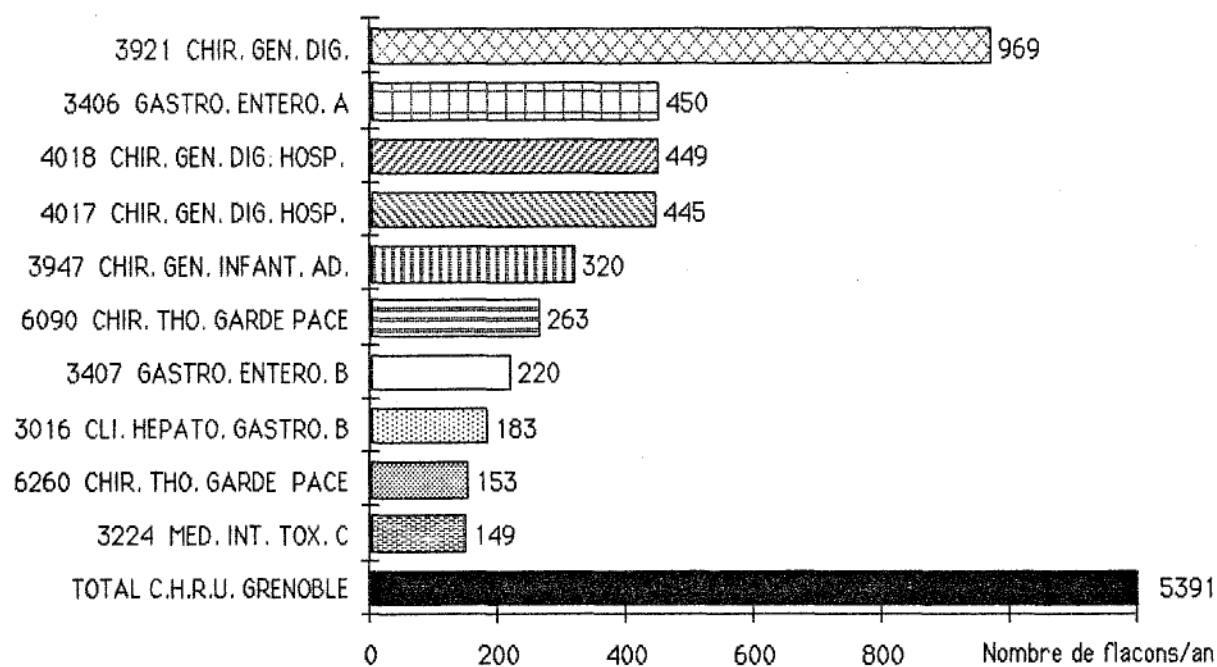
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE ROCEPHINE 1 g FLAcons AU CHRU GRENOBLE EN 1986



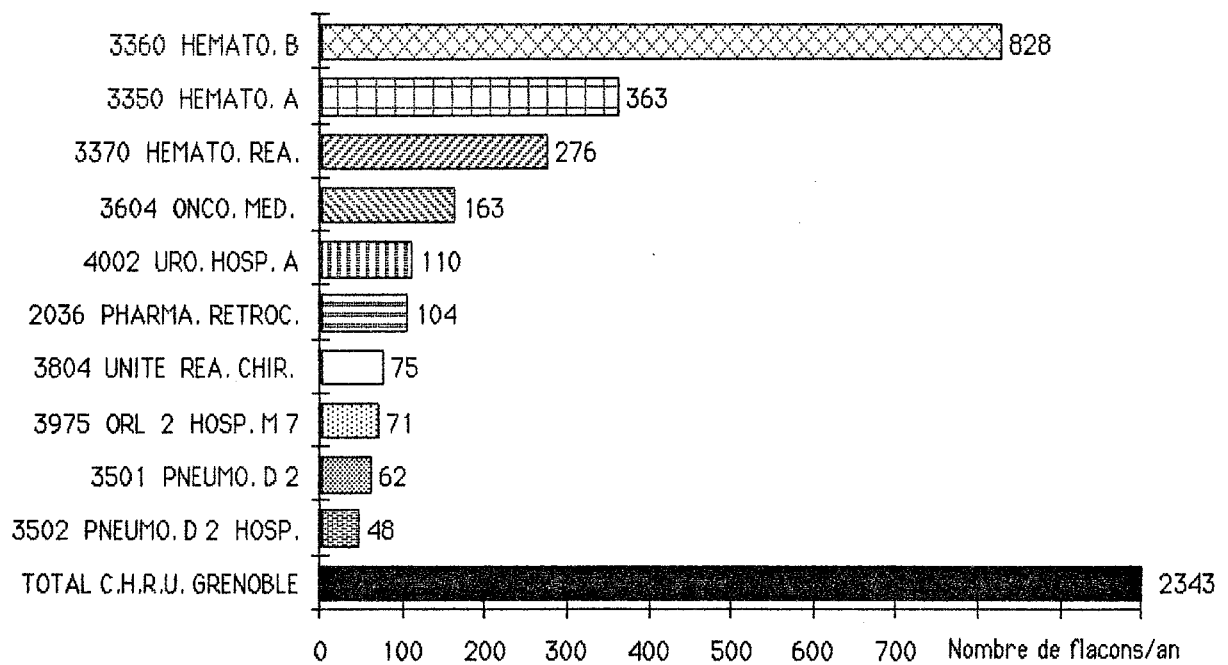
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE TIBERAL 500 mg AMPOULES AU CHRU GRENOBLE EN 1986



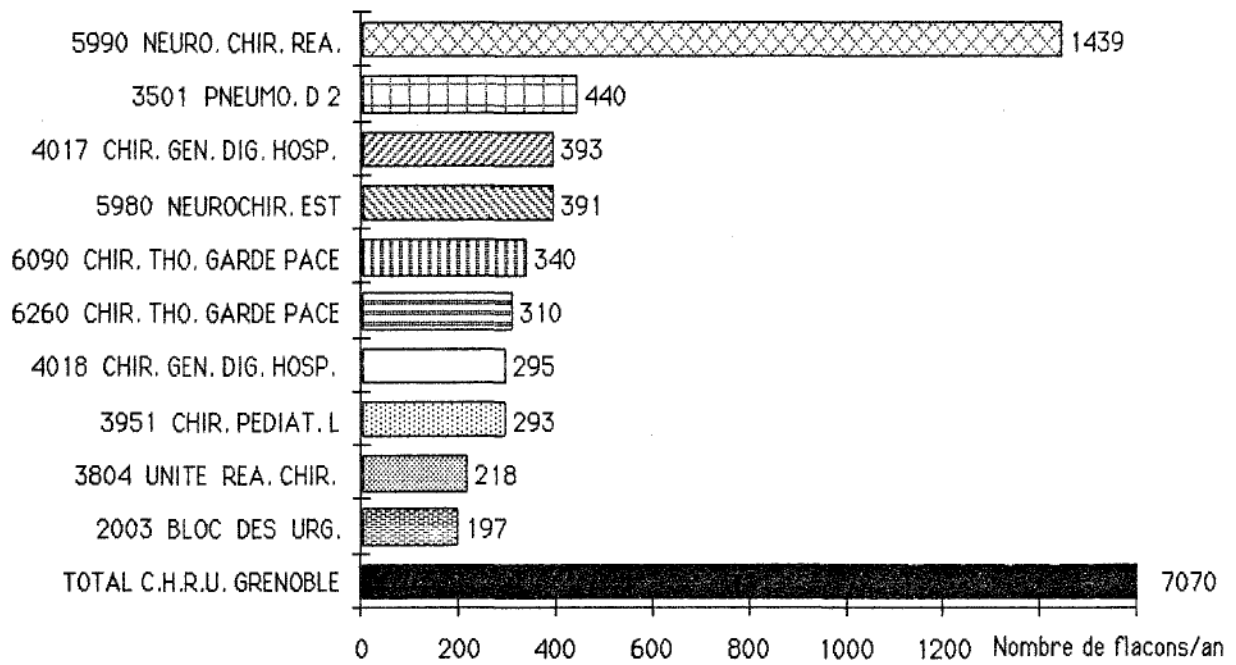
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE MEFOXIN 2 g FLACONS AU CHRU GRENOBLE EN 1986



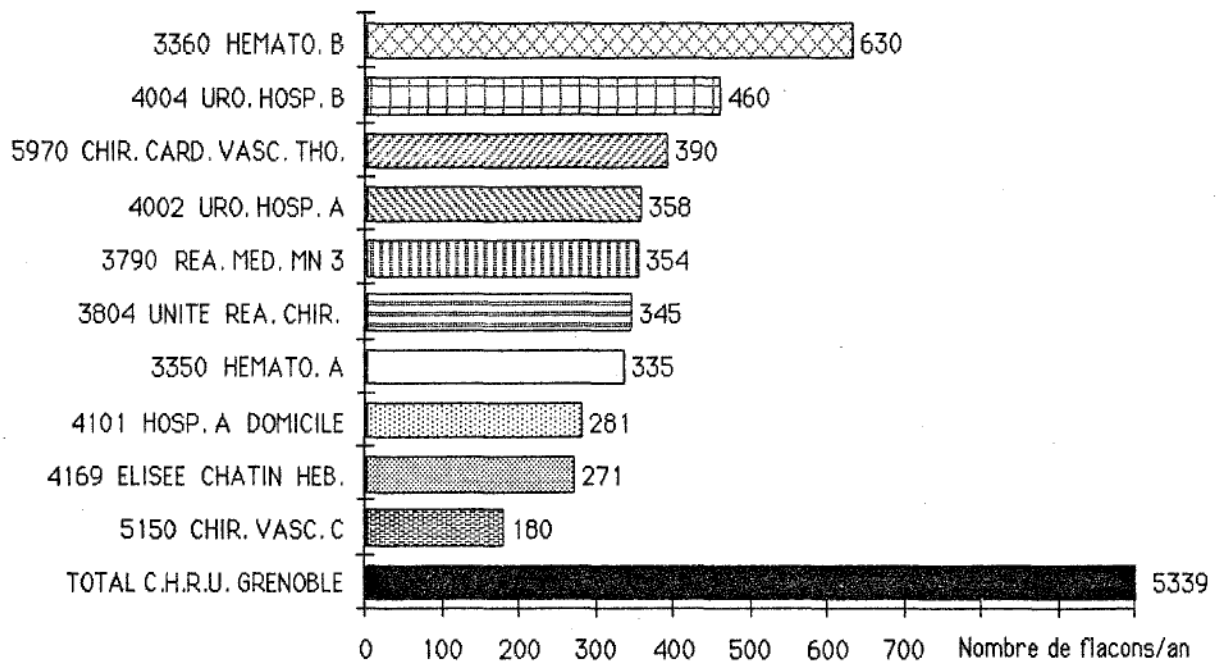
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE CEFOBIS 1 g FLACONS AU CHRU GRENOBLE EN 1986



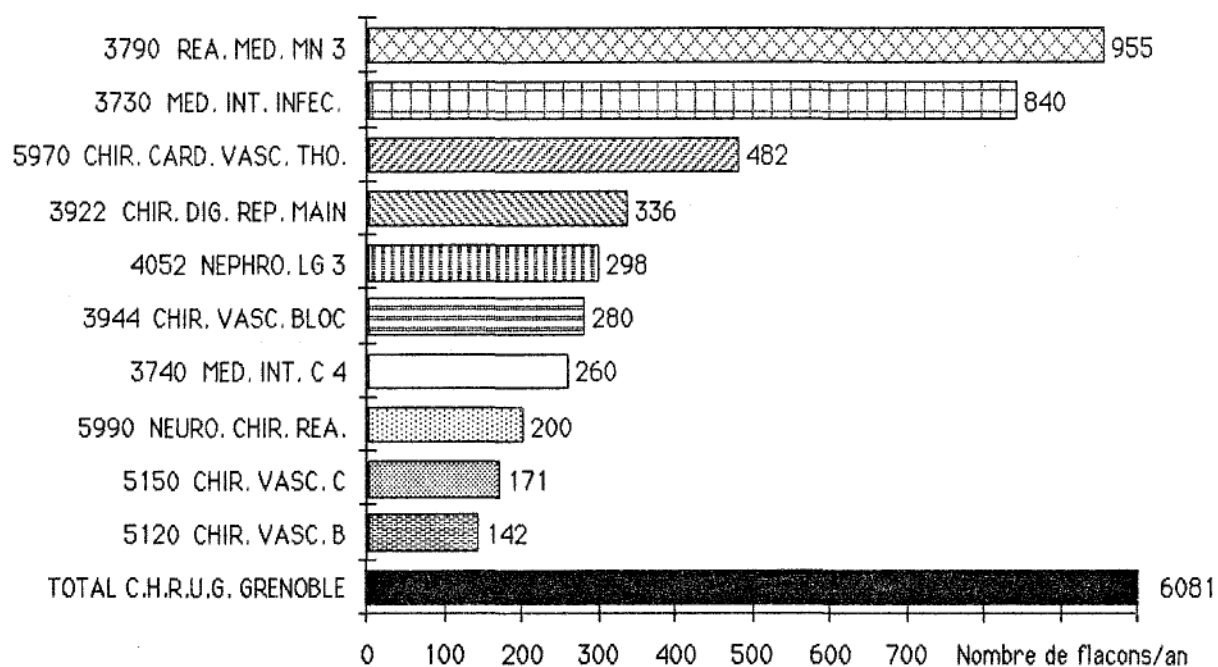
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE TICARPEN 5 g FLACONS AU CHRU GRENOBLE EN 1986



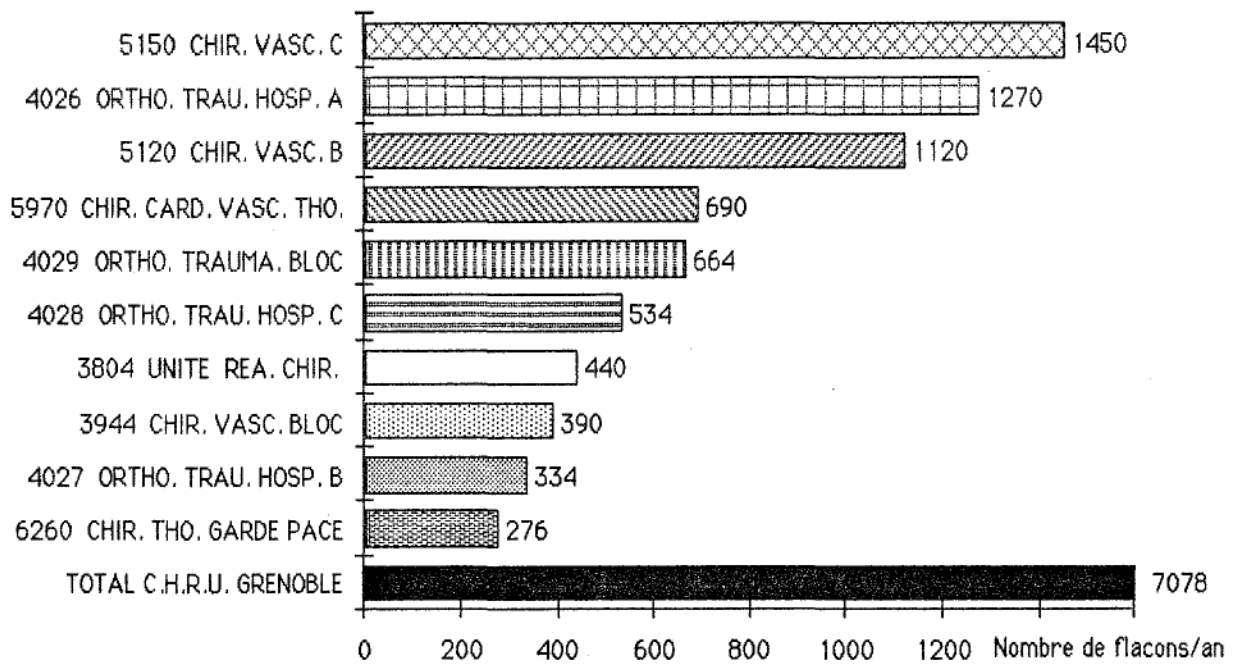
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE MEFOXIN 1 g FLACONS AU CHRU GRENOBLE EN 1986



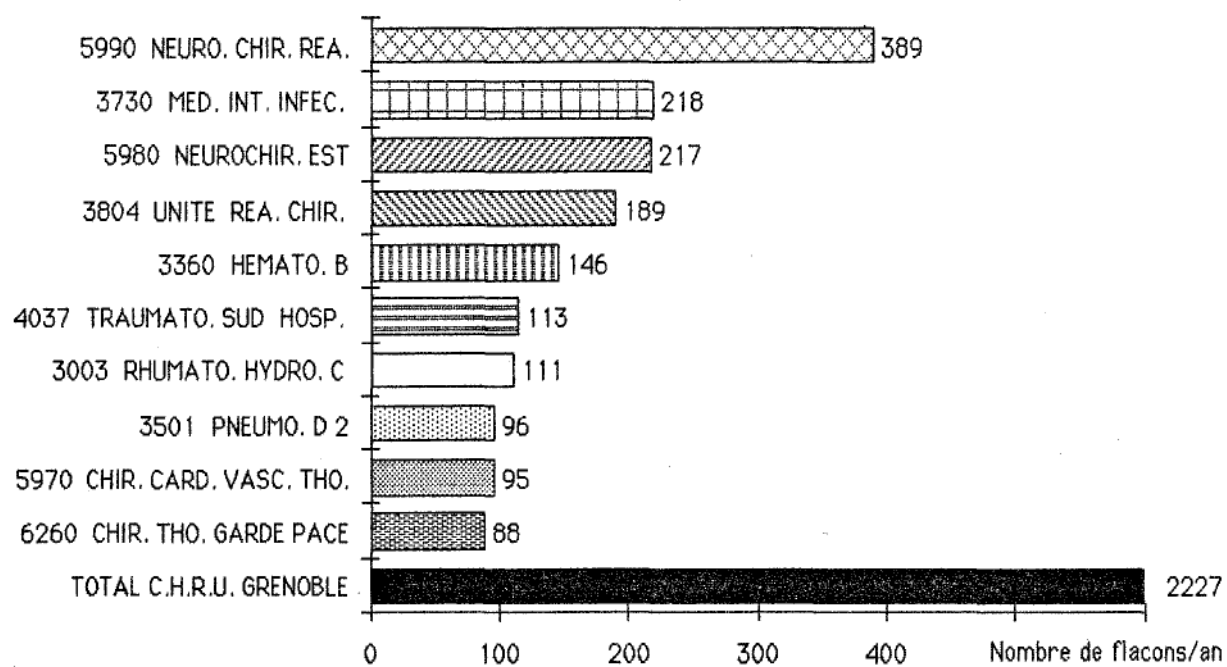
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS D'AMIKLIN 250 mg FLACONS AU CHRU GRENOBLE EN 1986



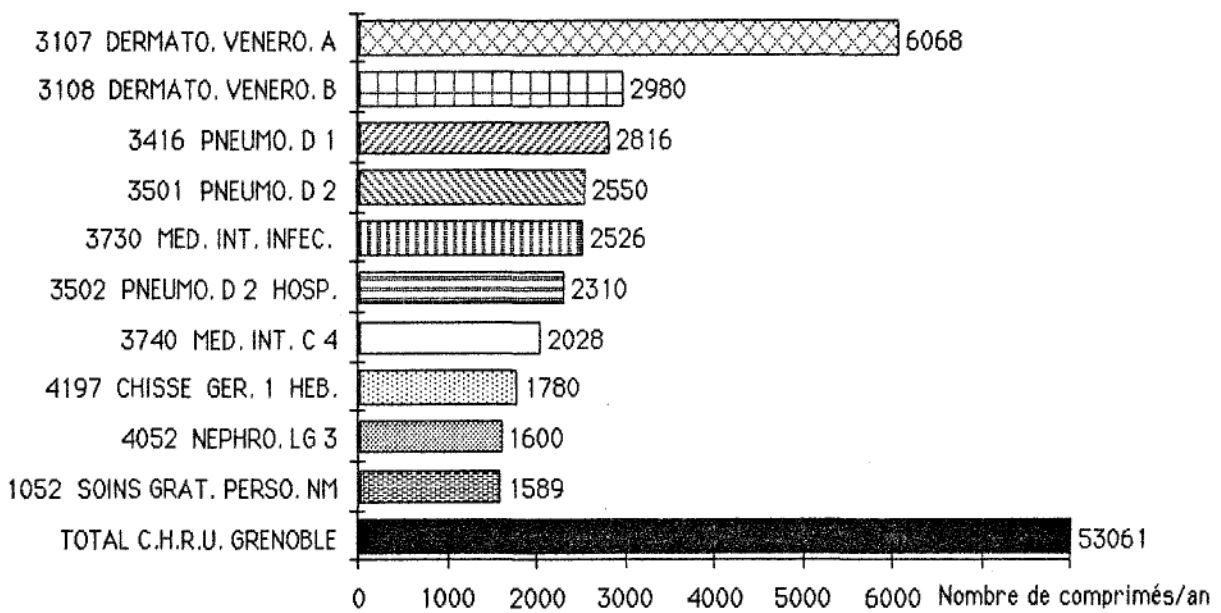
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE PANSPORINE 1 g FLACONS AU CHRU GRENOBLE EN 1986



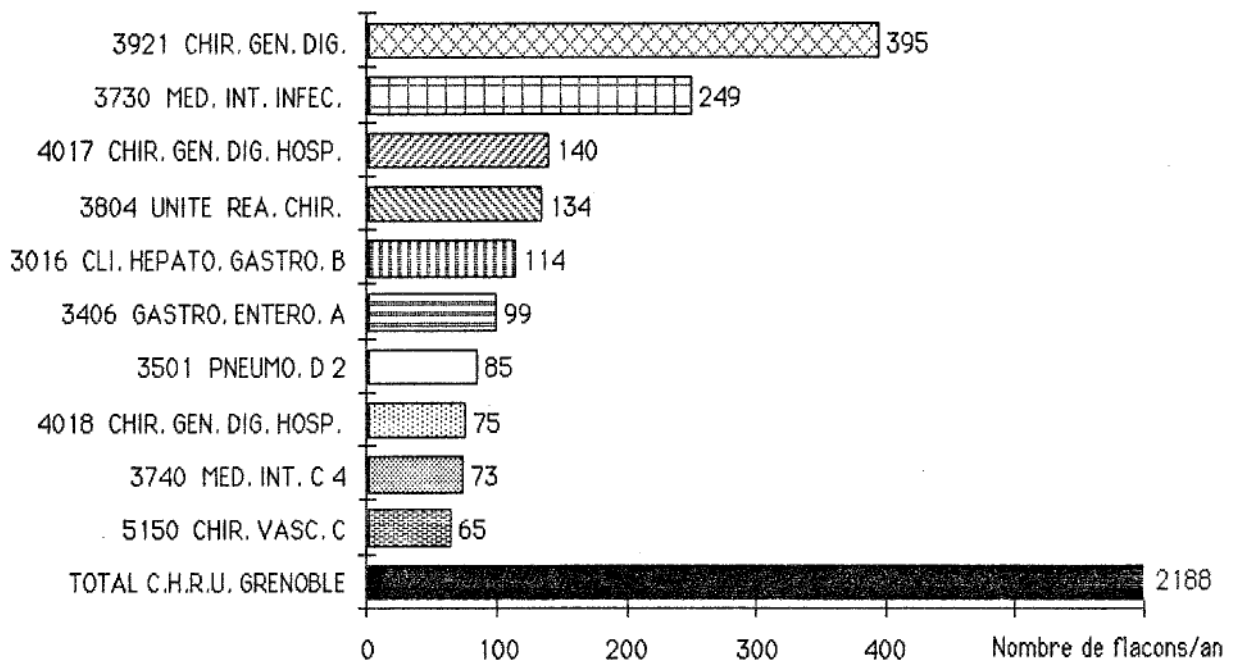
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE KEFANDOL 750 mg FLACONS AU CHRU GRENOBLE EN 1986



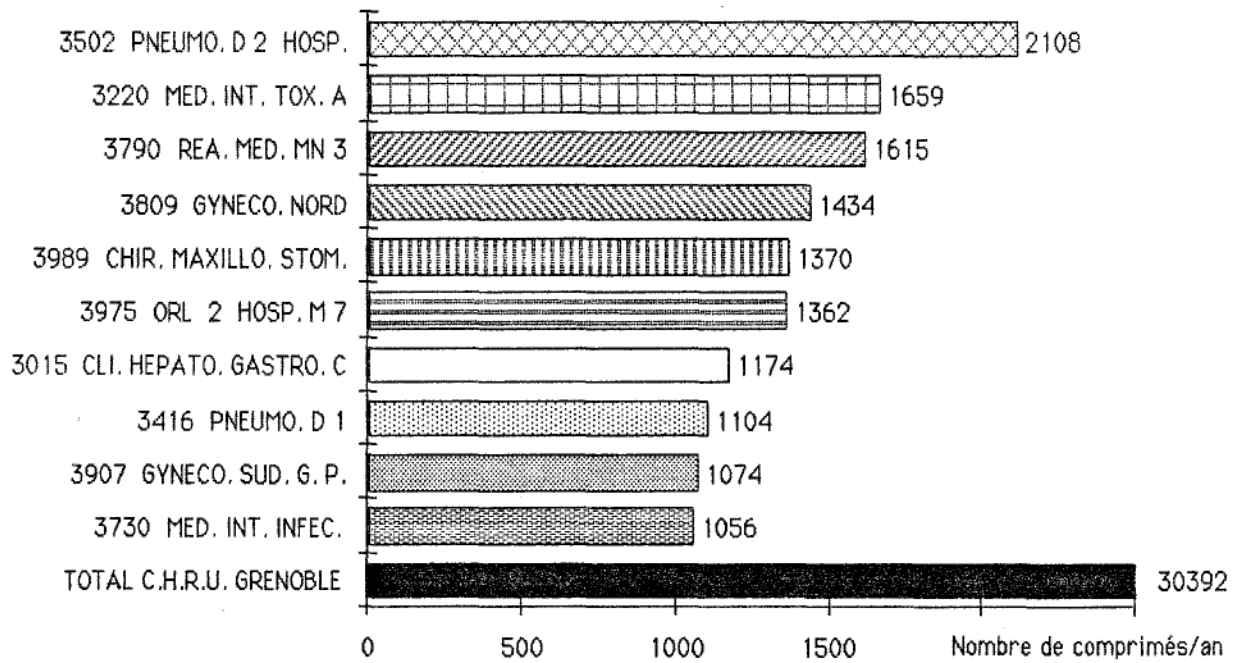
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE FOSFOCINE 4 g FLAcons AU CHRU GRENoble EN 1986



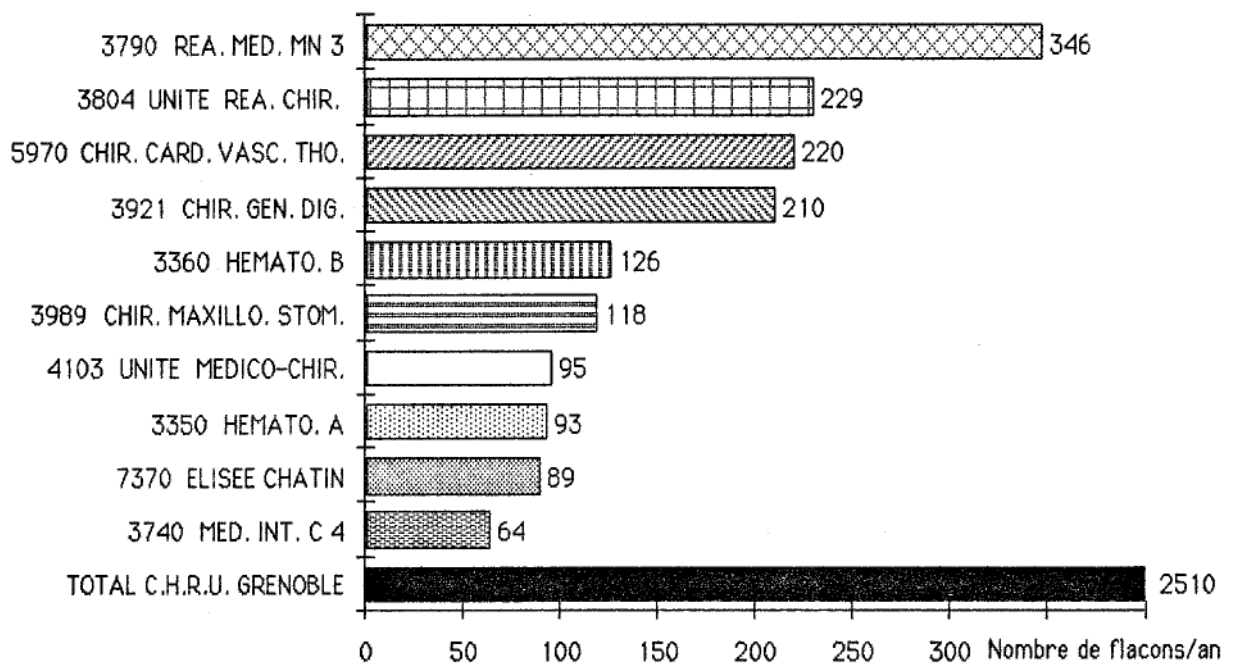
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE JOSACINE 500 COMPRIMES AU CHRU GRENOBLE EN 1986



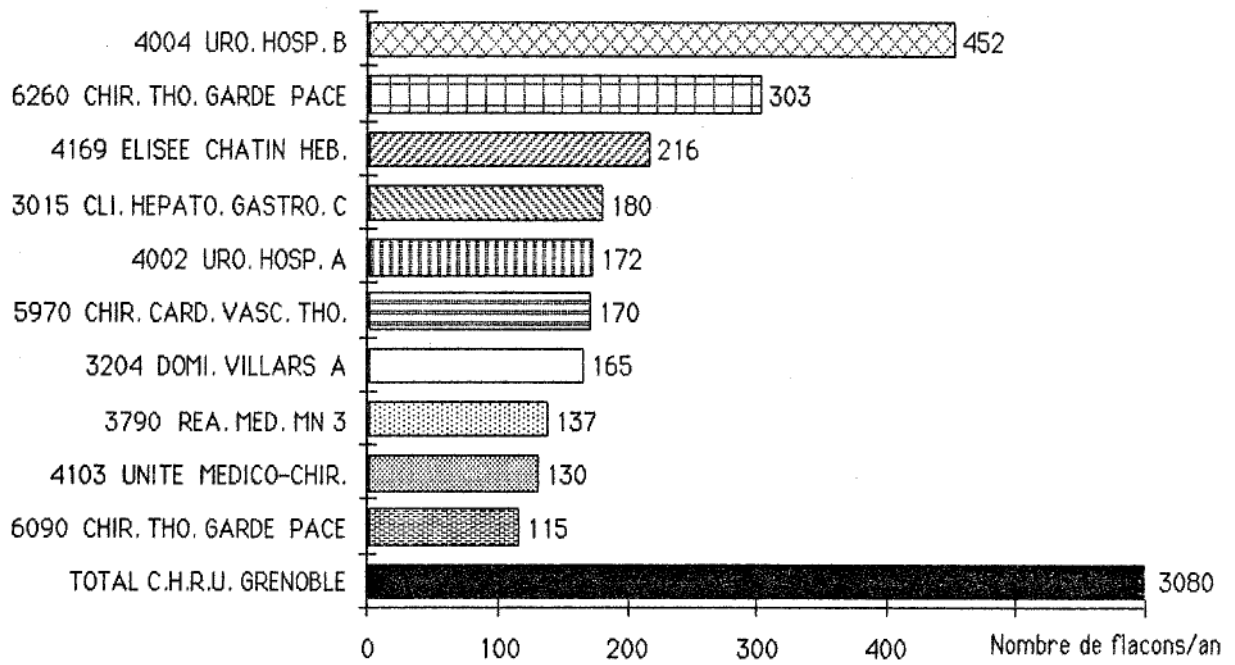
PRINCIPAUX CONSOMMATEURS D'APACEF FLAcons AU CHRU GRENOBLE EN 1986



PRINCIPAUX CONSOMMATEURS D'AUGMENTIN 500 mg FLACONS AU CHRU GRENOBLE EN 1986



PRINCIPAUX CONSOMMATEURS D'ERYTHROCINE 1 g FLACONS AU CHRU GRENOBLE EN 1986



PRINCIPAUX CONSOMMATEURS DE BAYPEN 2 g FLACONS AU CHRU GRENOBLE EN 1986

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) ABELLIO R. :
Editorial.
Med. Mal. Inf., 1984, 14, (12), 783-788
- (2) ACARD J. et coll. :
Les audit antibiotiques.
Nouv. Presse Méd., 1980, (9), 405-410
- (3) ALEXANDRE J.M. :
Critique des moyens d'information.
Med. Mal. Inf., 1984, 14, (12 bis), 766
- (4) ARMENGAUD M. :
Modèle d'analyse par un système interactif du comportement médical
appliqué à l'antibiothérapie raccourcie.
Med. Mal. Inf., 1987, 17, (12 bis), 783-788
- (5) AVORN J., HARVEY K., SOUMERAI S.B. :
Information and education as determinants of antibiotics use.
Rev. Infect. Dis., 1987, 9, (S 3), S 286 - S 295
- (6) BERGOGNE-BEREZIN C., DUVAL J. :
Evolution des résistances des bactéries observées en milieu hospitalier
Med. Mal. Inf., 1984, 14, (12), 659-670
- (7) BERTRAND A. :
Utilisation actuelle des antibiotiques en milieu hospitalier spécialisé.
Med. Mal. Inf., 1984, 14, (12), 647-649

- (8) BISMUTH R., JARLIER V., SINEGRE M., NGUYEN J., SEDNAOUI P. :
Relation entre la sensibilité bactérienne aux antibiotiques et la
consommation d'antibiotiques. (deuxième partie)
Presse Méd., 1983, 12, (n°2)
- (9) CARBON C. :
La démarche décisionnelle en antibiothérapie peut-elle être
pédagogique et formatrice ?
Med. Mal. Inf., 1984, 14, (12 bis), 735-739
- (10) COQUIN Y. :
Faut-il élever des barrières à l'utilisation des antibiotiques ou donner
la priorité à la mise en valeur de leur champ d'application ?
Med. Mal. Inf., 1984, 14, (12 bis), 789-791
- (11) CROSSLEY K., GARDNER L.C. :
Antimicrobial prophylaxis in surgical patients.
JAMA, 1981, (2), 349-352
- (12) DELLAMONICA P., ARMENGAUD M. :
L'audit comme mesure de l'usage des antibiotiques.
Med. Mal. Inf., 1984, 14, (3), 686-689
- (12) DRUKER J. :
L'audit antibiotique : méthode d'évaluation et d'amélioration des
antibiotiques en milieu hospitalier -
Rev. Med. Tours, 1979, 13, 1471-1479
- (13) DURBIN W.A., LAPIDAS B., GOLDMAN D.A. :
Improved antibiotic usage following introduction of a novel
prescription system.
JAMA, 1981, (246), 1796-1800

- (15) FABIANI G. :
Surveillance épidémiologique des infections hospitalières.
Med. Mal. Inf., 1985, 15, (2), 58-64
- (16) HAIAT R., STOLTZ J.P. :
L'accueil des visiteurs médicaux dans les services.
Presse Méd., 1984, 13, 21
- (17) HALEY R. :
S.E.N.I.C. finds that Hospital's infection control programs reduce
infections.
Hosp. Infect. Control., 1982, 9, 149-154
- (18) IPSA :
36 % des malades hospitaliers prennent des antibiotiques -
Quotid. Med., 1987, 10, 3816
- (19) JARLIER V., SINEGRE M., BISMUTH R., NGUYEN J. :
Relation entre la sensibilité des bacilles à Gram négatif aux
antibiotiques et la consommation d'antibiotiques.
Nouv. Presse Méd., 1981, 10, (n°43)
- (20) JUILLET Y. :
Enregistrement des antibiotiques. Contraintes nationales et
internationales.
Med. Mal. Inf., 1984, 14, n° HS, 277-282
- (21) KUNIN C.M. :
Evaluation of antibiotic usage : a comprehensive look at alternative
approaches.
Rev. Infect. Dis., 1981, 3, (4), 745

- (22) KUNIN C.M. :
The responsibility of the infectious disease community for the optimal use of antimicrobial agents.
Jo. Infect. Dis., 1985, 3, (151), 388-397
- (23) LAFONT J., LAPEYRE M., GUITARD R. :
La prescription des antibiotiques : mal ou remède ?
Rev. ADPH50, 1986, 11, 3
- 24) LAZORTHES F. :
Protection des opérés en chirurgie digestive par l'antibiothérapie.
Evolution des idées et des protocoles.
Med. Mal. Inf., 1984, 14, (12), 671-672
- (25) LEVY E. :
Les aspects économiques d'une antibiothérapie raccourcie.
Med. Mal. Inf., 1984, 14, (12 bis), 778-782
- (26) LJUNBERG G., NILSON- EHLE I. :
Pharmacokinetics of antimicrobial agents in the elderly.
Rev. Infect. Dis., 1987, 9, (2), 250-261
- (27) LOURMAN P. :
Maîtrise de l'antibiothérapie : une expérience au C.H.R. de TOULOUSE.
Thèse Pharmacie TOULOUSE 1988
- (28) MARTY J. :
Coût des antibiotiques et coût des maladies infectieuses.
Med. Mal. Inf., 1984, 14, (12), 640-643
- (29) Mc GOWAN J.E. Jr :
Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotics use.
Rev. Infect. Dis., 1983, 5, 1033-1048

- (30) MOSS F., Mc NICHOL M.W., Mc SWIGGAN D.A., MILLER D.L. :
Survey of antibiotic prescribing in a district general hospital.
Lancet, 1981, (2), 349-352
- (31) MOUTON R.P., GLERUM J.H., VAN LAENEN A.C.:
Relationship between antibiotic consumption and frequency of
antibiotic resistance of four pathogens - A seven years survey.
J. Antimicrob. Chem., 1976, (2), 9-19
- (32) PENE P., BOURGEADE A., RAOULT D., BOURGUIKOUA J.B. : Perspectives
pédagogiques de l'antibiothérapie.
Med. Mal. Inf., 1986, 16, (4 bis), 280-284
- (33) PIEN D.F. :
Please, no more drugs talks sponsored by pharmaceutical companies.
Jo. Infect. Dis., 1986, 6, (150), 1051
- (34) RAPIN M. :
Politique de l'antibiothérapie.
Med. Mal. Inf., 1986, 16, (4 bis), 277-279
- (35) RAPIN M. :
Evaluation et gestion administratives des antibiotiques.
Med. Mal. Inf., 1984, 14, (10), 488-489
- (36) RAPIN M., CAMPUS H. :
Audit sur l'antibiothérapie, une expérience en milieu hospitalier.
Med. Mal. Inf., 1982, 12, (2 bis), 134-140
- (37) SALICETI E. :
Approche informatique de la surveillance épidémiologique des hôpitaux.
Med. Mal. Inf., 1985, 15, (11), 623-631

- (38) SHAPIRO M. :
Antibiotic use on the surgical services of two Jerusalem Hospitals as determined by surveillance and influenced by an intervention programm.
Rev. Infect. Dis., 1981, 3, 754-759
- (39) SIMON H.J. :
Editorial : on the restriction of antibiotic usage.
Rev. Infect. Dis., 1987, 9, (4), 851-852
- (40) STAHL J.P., MICOUD M. : Antibioprophylaxie : rappel méthodologique des essais thérapeutiques .
Med. Mal. Inf., 1984, 14, (n° HS), 262 à 265
- (41) VACHON F. :
Pour une politique de l'antibiothérapie.
Med. Mal. Inf., 1985, 15, (4), 146-150
- (42) WEBER J. :
Méthodologie de la communication.
Med. Mal. Inf., 1984, 14, (12 bis), 765



AUTORISATION D'IMPRESSION

de la Thèse dont l'intitulé est : Etude de gestion des antibiotiques au
CHRU Grenoble en 1986 et 1987 : analyse et perspectives.
candidat : M. HARDELIN Denis

Grenoble, le 28 avril 1988

Le Président du Jury

Harionte

le 9 MAI 1988

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER de GRENOBLE

Le Président

J. P. PAVAN

