



EHESP

**Pharmacien inspecteur de santé
publique**

Promotion : **2017**

Date du Jury : **Décembre 2017**

**Pistes d'accompagnement
des PUI par les ARS
pour une organisation régionale
de leurs activités à risques**

Daphné DECAUDIN

Remerciements

Je remercie toutes les personnes qui ont, avec beaucoup de gentillesse et de disponibilité, accepté de partager avec moi leur expérience professionnelle et de répondre à mes questions.

Je remercie les équipes des pharmaciens inspecteurs de santé publique de l'ARS Bourgogne Franche Comté et de l'ARS Hauts de France pour le partage de leur expertise et leur transmission du goût de ce métier.

Je remercie mes collègues de promotion pour cette année mémorable passée ensemble.

Je remercie ma famille pour son soutien inconditionnel et sa grande patience.

Sommaire

Introduction.....	1
1 Activités à risques des PUI et mutualisation : définitions et mise en œuvre	2
1.1 Les activités à risques des PUI et les différents modes de mutualisation	2
1.1.1 Les activités à risques : Périmètre et définitions.....	2
1.1.2 Les différentes possibilités de mutualisation	5
1.2 Contraintes de réalisation des activités à risques des PUI et de leur mutualisation.....	8
1.2.1 Contraintes liées à la réalisation d'activités à risques des PUI.....	9
1.2.2 Impact de la mutualisation entre établissements de santé sur les contraintes de la réalisation des activités à risques des PUI	13
2 Retours d'expériences sous-traitance d'activités de préparation des médicaments anticancéreux et de préparation de nutrition parentérale	17
2.1 Hypothèses et méthodologie	17
2.1.1 Hypothèses et questions retenues	17
2.1.2 Méthodologie et choix des investigations	18
2.2 Enjeux des coopérations	19
2.2.1 Enjeux pour les établissements de santé	19
2.2.2 Enjeux pour les ARS.....	23
2.3 Discussion et perspectives	26
Conclusion.....	29
Bibliographie.....	31
Liste des annexes	I

Liste des sigles utilisés

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
ASN	Autorité de sûreté nucléaire
ATNC	Agents transmissibles non conventionnels
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPP	Bonnes pratiques de préparation
BPPH	Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière
CAQES	Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins
CBU	Contrat de bon usage des médicaments, produits et prestations
CHU	Centre hospitalier universitaire
CMR	Cancérogène/ mutagène/ reprotoxique
CSP	Code de la santé publique
DG ARS	Directeur général de l'ARS
DGS	Direction Générale de la Santé
DLU	Date limite d'utilisation
DMS	Dispositifs médicaux stériles
DRASS	Direction régionale des affaires sanitaires et sociales
ES	Établissement de santé
GCS	Groupement de coopération sanitaire
GERPAC	Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée
GHT	Groupement hospitalier de territoire
HAS	Haute Autorité de Santé
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
INCa	Institut National du Cancer
JO	Journal officiel
NP	Nutrition parentérale
PHISP	Pharmacien inspecteur de santé publique
PMP	Projet médical partagé
PMT	Projet médical de territoire
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SFPO	Société Française de Pharmacie Oncologique
SI	Système d'information
SRS	Schéma régional de santé
SWOT	Strengths/ Weaknesses/ Opportunities/ Threats
UPC	Unité de préparation centralisée
ZAC	Zone à atmosphère contrôlée

Introduction

« Le droit des pharmacies à usage intérieur (PUI) est ancien et a été construit selon une approche organique et cloisonnée. Il a évolué par touches et présente un paysage peu cohérent et mal adapté aux nouveaux enjeux centrés autour du patient. Il laisse actuellement peu de souplesse pour l'organisation de projets de coopération tels que la mise en commun de plateau technique ou d'automate de dispensation.

Par ailleurs, la législation doit être adaptée aux groupements hospitaliers de territoire et garantir une prise en charge médicamenteuse coordonnée et sécurisée des patients des établissements parties à un groupement. »

Ces premiers mots du rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur¹[1] posent deux éléments importants du contexte de ce mémoire.

Premièrement, il s'agit de la technicité des actes qui évolue au sein des hôpitaux. La mise en œuvre de la médecine personnalisée nécessitant des équipements et des compétences au sein des PUI permettant de réaliser les préparations utiles à ces actes. Ces préparations s'inscrivent pour la plupart dans les activités des PUI « *comportant des risques particuliers* » selon la terminologie introduite dans le Code de la santé publique (CSP) par la récente ordonnance PUI [2].

Deuxièmement, il s'agit de la possibilité de mettre en œuvre des projets de coopération afin de mettre en commun les ressources nécessaires à la réalisation de certaines activités des PUI et notamment de ces activités à risques. Cette approche trouve tout son sens dans le contexte de création des groupements hospitaliers de territoire.

Plusieurs années après la centralisation des activités de préparation des médicaments anticancéreux et de stérilisation des dispositifs médicaux au sein des PUI, l'évolution récente du cadre législatif des PUI nécessite de revoir les définitions des activités des PUI en envisageant de façon systématique les possibilités de mutualisation de ces activités entre établissements de santé. Nous reviendrons sur ces aspects dans notre première partie.

Les enjeux de telles coopérations et la place des agences régionales de santé (ARS) dans ce contexte constituent le cœur de notre sujet. Notre deuxième partie aborde les déterminants de la mise en commun des activités à risques afin de tenter de répondre à cette question : Quel accompagnement mettre en place pour une organisation régionale des activités à risques ?

¹ Elle sera par la suite abrégée sous la dénomination d' « ordonnance PUI ».

1 Activités à risques des PUI et mutualisation : définitions et mise en œuvre

Après avoir défini les activités à risques des PUI (1.1.1) et passé en revue les différentes possibilités de coopération entre celles-ci (1.1.2), nous aborderons les contraintes réglementaires, médico-économiques et techniques inhérentes à leur exercice (1.2.1) et mettrons en évidence les contraintes spécifiques apportées par la mutualisation (1.2.2).

1.1 Les activités à risques des PUI et les différents modes de mutualisation

L'évolution du cadre législatif des PUI mène à la définition de certaines activités considérées comme à risques (1.1.1) et prévoit de nouvelles possibilités de mutualisation des activités des PUI entre établissements de santé (1.1.2).

1.1.1 Les activités à risques : Périmètre et définitions

La notion d'activités à risques a été introduite récemment par l'ordonnance PUI [2] qui modifie l'article L.5126-4 du CSP en prévoyant un régime spécifique d'autorisation. Aussi selon les termes de cet article, « *La création, le transfert ou la suppression d'une pharmacie à usage intérieur est subordonné à l'octroi d'une autorisation délivrée par le directeur général de l'agence régionale de santé après avis du conseil compétent de l'ordre national des pharmaciens. A l'exception des modifications substantielles qui font l'objet d'une nouvelle autorisation, la modification des éléments figurant dans l'autorisation fait l'objet d'une déclaration préalable.*

Pour certaines activités comportant des risques particuliers, dont la liste est fixée par décret en Conseil d'Etat, l'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans. »

Il convient de définir la notion de risques (A) et les activités des PUI concernées par ceux-ci (B).

A) Quels sont ces « risques particuliers » ?

Dès 2002, le projet de bonnes pratiques de préparation à l'hôpital [3] avait consacré un chapitre 7 à la préparation de médicaments contenant des produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel ou l'environnement, un chapitre 6 traitant des préparations stériles et un chapitre 8 portant sur les préparations de médicaments radiopharmaceutiques.

Ces chapitres ont été repris dans les bonnes pratiques de préparation (BPP) [4], publiées au JO du 30 novembre 2007 :

- En leur deuxième partie, « lignes particulières communes aux officines de pharmacie et aux pharmacies à usage intérieur »
 - o Chapitre 6 « préparations de médicaments stériles »
 - o Chapitre 7 « préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et pour l'environnement »
- En leur troisième partie « lignes directrices spécifiques aux pharmacies à usage intérieur »
 - o Chapitre 8 « préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris les médicaments expérimentaux »
 - o Chapitre 9 « préparations de médicaments radiopharmaceutiques »

Par ailleurs, le législateur a, depuis le décret n° 2014-1367 du 14 novembre 2014 relatif à l'exécution et à la sous-traitance des préparations magistrales et officinales [5], introduit la notion de préparations pouvant présenter un risque pour la santé.

Celles-ci font l'objet d'une autorisation particulière de l'ARS (Article L.5125-1-1 du CSP). Elles sont listées dans l'arrêté du 14 novembre 2014 fixant la liste des préparations

pouvant présenter un risque pour la santé mentionnées à l'article L. 5125-1-1 du Code de la santé publique [6].

Il s'agit :

- Des préparations stériles sous toutes formes,
- Des préparations, sous toutes formes, à base de substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR),
- Des préparations pour les enfants de moins de 12 ans, contenant des substances stupéfiantes, psychotropes ou inscrites sur la liste I ou II, à l'exclusion des préparations destinées à être appliquées sur la peau contenant des substances inscrites sur la liste I ou II.

Plus récemment, la notion « *d'activités comportant des risques particuliers* » issue de la nouvelle rédaction de l'article L.5126-4 du CSP a été précisée dans deux textes préparatoires à l'ordonnance PUI.

Le compte rendu du Conseil des ministres du 14 décembre 2016 [7] mentionne qu'« *afin de garantir une prise en charge pharmaceutique coordonnée et sécurisée des patients, notamment au sein des groupements hospitaliers de territoire ou des groupements de coopération sanitaire, l'ordonnance adapte la législation actuelle et permet : (...) de soumettre certaines activités « à risques », telles que la préparation de médicaments stériles et radiopharmaceutiques ou la stérilisation de dispositifs médicaux, à une autorisation à durée limitée (5 ans). La liste de ces activités sera fixée par un décret en Conseil d'Etat.* »

Le rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur [1] indique que « *cette ordonnance a ainsi pour objet de modifier le droit applicable aux pharmacies à usage intérieur afin de : « (...) soumettre certaines activités « à risques » à une autorisation d'une durée limitée à cinq ans : préparations hospitalières, reconstitution de spécialités pharmaceutiques (chimiothérapie), stérilisation de dispositifs médicaux et préparation de médicaments radiopharmaceutiques. La liste de ces activités sera fixée par un décret en Conseil d'Etat.* »

Ainsi, les activités citées reprennent-elles des activités qui, avant l'ordonnance PUI, étaient considérées comme « optionnelles » et pouvaient être autorisées par l'ARS sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires (R.5126-9 du CSP).

En synthèse, la notion de risques particuliers correspond aux risques que font peser ces activités sur l'environnement, et/ou le patient ou le personnel qui les prépare, les manipule ou les administre, et/ou aux risques liés à la toxicité du produit.

Si le décret en Conseil d'Etat pour application de l'ordonnance PUI n'est pas encore paru au moment de l'écriture de ce mémoire, les éléments à notre disposition nous permettent d'ores et déjà de travailler sur les activités à risques.

B) Les activités à risques, quel périmètre ?

Les activités à risques recouvrent donc des activités variées réalisées au sein des PUI.

a) *Les préparations hospitalières*

Les préparations hospitalières sont des médicaments préparés à l'avance en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée (Article L. 5121-1 du CSP). Elles nécessitent un environnement technique particulier concernant la préparation et le contrôle. Leur préparation à l'avance implique la détermination d'un mode et d'une durée de conservation. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'ANSM.

b) *Les reconstitutions et les préparations de médicaments anticancéreux*

Ces préparations s'inscrivent dans le périmètre des préparations magistrales stériles, contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement. Il est possible d'étendre ce périmètre à la reconstitution des médicaments anticancéreux en se

référant notamment à l'article 4 de l'annexe de l'arrêté du 20 décembre 2004 fixant les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l'ancien article L. 5126-4 du CSP [8].

A ce titre, le glossaire des bonnes pratiques de préparation [4] définit la reconstitution comme « *une opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, etc. avec un solvant pour usage parentéral ou non, selon les indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), ou le cas échéant, dans le protocole de la recherche biomédicale.*

La reconstitution peut être effectuée dans des unités de soins selon le RCP ou le protocole de la recherche. Toutefois, selon les circonstances et en considérant le risque inhérent à la reconstitution du médicament, elle peut être réalisée au sein d'une PUI. Dès lors qu'elle est réalisée dans une PUI, sa réalisation doit suivre les présentes bonnes pratiques afin de conserver l'unicité des procédures.

En cas de dilution ou de mélange après reconstitution non prévus par le RCP ou le protocole de la recherche biomédicale, cette opération de dilution ou de mélange constitue une préparation devant répondre aux dispositions du présent guide. »

Puis, les BPP précisent que « *la reconstitution des spécialités pharmaceutiques ou des médicaments expérimentaux est à réaliser selon les dispositions définies dans le glossaire du présent guide.* » (BPP 1.1.19)

La reconstitution et/ou la préparation des médicaments anticancéreux répondent à trois grands principes[9] : la protection du patient, du personnel assurant la préparation pour lequel il existe un risque d'exposition professionnelle notamment par voie cutanée, respiratoire ou digestive, la protection de l'environnement.

Il sera considéré que, en raison des risques inhérents à la manipulation de ces produits, les reconstitutions de chimiothérapies ne peuvent être réalisées que dans des locaux adaptés, sous surveillance pharmaceutique et par du personnel qualifié, soit à la PUI.

c) Les préparations de médicaments radiopharmaceutiques

Selon l'article L. 5121-1 du CSP, est considéré comme médicament radiopharmaceutique « *tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales* ».

L'administration de ces médicaments peut nécessiter une opération de reconstitution et/ou de préparation.

Le chapitre 9 des BPP, au point 9.1.5, précise que « *compte tenu du risque inhérent aux rayonnements ionisants lors des reconstitutions et des préparations de médicaments radiopharmaceutiques, ces reconstitutions et préparations sont à réaliser dans les locaux de préparation dédiés à la radiopharmacie, en tenant compte des obligations existantes en matière de radioprotection.* » Les locaux sont soumis à autorisation par l'Autorité de Sureté Nucléaire (ASN) et disposent d'une zone contrôlée (ZAC) (articles R. 4451-18 à 28 du Code du Travail).

d) Les préparations de nutrition parentérale

En l'absence de spécialités adaptées, la PUI peut préparer des mélanges de nutrition parentérale. Il s'agit soit de préparations magistrales, dites à la carte, soit de préparations hospitalières, dites standardisées[10].

La préparation et le contrôle des préparations de nutrition parentérale sont des activités pharmaceutiques, dévolues à la PUI des établissements de santé. Elles sont réalisées au sein de la PUI, dans le respect des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (BPPH) [11], des BPP et de la Pharmacopée. Elles peuvent également être sous-traitées soit à une autre PUI, dans le respect des BPPH et des BPP, soit à un établissement pharmaceutique, dit « façonnier », dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) [12] pour la préparation et des BPPH et BPP en ce qui concerne l'organisation de la sous-traitance.

Ce sont des préparations à risques compte-tenu :

- Du caractère stérile de la préparation nécessitant de maîtriser l'environnement des opérations de fabrication,
- De la complexité de la formulation qui associe un grand nombre de matières premières impliquant des risques d'incompatibilités physicochimiques et d'erreurs de calcul ou de mesure des quantités,
- De leur stabilité physicochimique et des conditions de conservation et de transport des produits impliquant la prise en compte de nombreux paramètres tels que la sensibilité thermique et à la lumière des produits finis.

e) *La stérilisation des dispositifs médicaux*

Cette activité est décrite dans la ligne directrice particulière n°1 des BPPH [11] qui pose ainsi le principe de la préparation des dispositifs médicaux stériles (DMS).

On retient notamment la nécessité de la maîtrise de l'ensemble des opérations de stérilisation des dispositifs médicaux qui *« comportent, d'une part une étape de pré-désinfection et, d'autre part, les étapes de préparation des dispositifs médicaux suivantes : le nettoyage, le conditionnement, la stérilisation proprement dite, les contrôles des différentes opérations, le stockage et la mise à disposition. »* Les BBPH précisent que *« en dehors de la pré-désinfection, ces opérations sont obligatoirement mises en œuvre par la pharmacie à usage intérieur dans des locaux affectés à cette activité et visés dans l'autorisation d'ouverture de la pharmacie à usage intérieur pour cette activité. »*

1.1.2 Les différentes possibilités de mutualisation

Le cadre légal des PUI permet d'envisager plusieurs possibilités de mutualisations, telles que la sous-traitance (A) et la coopération. A ce titre, on note que non seulement les ES peuvent bénéficier d'une PUI, mais cette possibilité a été élargie aux groupements de coopération sanitaire (GCS) par l'article 54 de la loi n° 2009-1646 du 24 décembre 2009 [13], en vigueur le 1er janvier 2011(B), l'ordonnance PUI introduisant ensuite la possibilité pour une PUI de répondre aux besoins pharmaceutiques au sein d'un GCS ou d'un GHT [2] (C). De plus, l'ordonnance PUI apporte de nouvelles perspectives en matière de mutualisation.

A) Les possibilités de sous-traitance

Par dérogation au principe de l'usage intérieur, jusqu'à l'application de l'ordonnance PUI au 1^{er} juillet 2017, le CSP prévoyait la possibilité pour une PUI de réaliser des préparations magistrales, des préparations hospitalières et des spécialités pharmaceutiques reconstituées (a), l'activité de contrôle (b), ainsi que de la stérilisation des dispositifs médicaux (c) pour le compte d'autres établissements [14][15].

Nous envisagerons les articles du CSP relatifs à la PUI sous-traitante, à la PUI donneuse d'ordre à une autre PUI ou un établissement pharmaceutique, et enfin le cas des établissements de santé (ES) sans PUI.

La sous-traitance peut être envisagée en urgence. Cette modalité est définie par l'article L.5126-8 du CSP :

« I. — Le directeur général de l'agence régionale de santé peut autoriser, pour une durée limitée, les pharmacies à usage intérieur des établissements publics de santé :

1° A approvisionner d'autres pharmacies à usage intérieur lorsqu'il n'y a pas d'autre source d'approvisionnement possible pour un médicament ou produit déterminé. Toutefois, pour un besoin impératif et immédiat, l'approvisionnement peut être effectué sans l'autorisation prévue à l'alinéa précédent, sous réserve d'en informer sans délai le directeur général de l'agence régionale de santé ;»

Cette disposition peut ainsi permettre, par exemple, à un établissement de santé de s'approvisionner en urgence en une préparation hospitalière nécessitant une technicité particulière auprès d'un autre établissement de santé.

- a) *La sous-traitance de préparations magistrales, hospitalières ou de reconstitutions de spécialités pharmaceutiques jusqu'à l'application de l'ordonnance PUI au 1^{er} juillet 2017*

La PUI sous-traitante

L'ancien article L.5126-2 du CSP ouvrait la possibilité pour une PUI d'être sous-traitante pour une autre PUI ou un réseau de santé. La PUI est autorisée pour cette activité par le directeur général de l'ARS compétente, pour une durée déterminée, après avis de l'inspection compétente et au vu d'une convention qui fixe les engagements des parties contractantes (Ancien article L. 5126-3 du CSP).

L'article R. 5126-9 8° précise, afin de remplir les conditions des anciens articles L. 5126-2 et 3, que les PUI sont autorisées sous conditions de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires.

L'exercice de cette nouvelle activité correspond à une modification de l'autorisation de la PUI. Elle suit la démarche décrite à l'article R. 5126-20 du CSP. L'autorisation est accordée pour une durée maximale de cinq ans, renouvelable.

La PUI donneuse d'ordre à une autre PUI

L'article R. 5126-10-1 du CSP précise qu'une PUI pouvait sous-traiter à une autre PUI « *Tout ou partie de ses préparations magistrales, par une pharmacie à usage intérieur relevant d'un autre gestionnaire* » et « *Tout ou partie de ses préparations magistrales stériles, par d'autres pharmacies relevant du même gestionnaire.* » ;

La PUI donneuse d'ordre à un établissement pharmaceutique

L'ancien article L.5126-2 du CSP ouvrait la possibilité pour une PUI d'être donneuse d'ordre à un établissement pharmaceutique.

L'article R. 5126-10-1 du CSP précise les catégories de préparations qu'un établissement de santé peut confier à un établissement pharmaceutique. Il s'agit des préparations hospitalières, des préparations magistrales et des préparations de médicaments radiopharmaceutiques.

L'article R. 5126-10-2 du CSP donne les conditions de mise en œuvre de cette sous-traitance : « *Le projet de contrat par lequel une pharmacie à usage intérieur confie la réalisation des préparations mentionnées à un établissement pharmaceutique est soumis à l'avis du directeur général de l'agence régionale de santé dans le ressort de laquelle se trouve le siège de l'établissement de santé. Ce dernier transmet ses observations dans un délai de deux mois. Dès sa conclusion, le contrat est transmis pour information à l'agence régionale de santé.* »

Les Etablissements sans PUI

Selon l'article R. 5126-112 du CSP, ces établissements « *peuvent se procurer des spécialités pharmaceutiques reconstituées ainsi que des préparations magistrales ou hospitalières auprès d'une pharmacie à usage intérieur ou d'un établissement pharmaceutique.* »

- b) *La sous-traitance de l'activité de contrôle auprès d'un laboratoire sous-traitant*

Cette possibilité est décrite à l'article R.5126-10 du CSP qui prévoit que « *Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5126-8, une pharmacie à usage intérieur peut être autorisée à faire assurer :*

1° Certaines de ses opérations de contrôle par un laboratoire sous-traitant en vertu d'un contrat écrit. Dans ce cas, le pharmacien chargé de la gérance s'assure que le laboratoire sous-traitant possède la compétence et les moyens suffisants nécessaires à l'exécution des prestations ; il justifie du recours à la sous-traitance auprès du directeur général de l'agence régionale de santé ou, si la prestation est demandée par la pharmacie d'un hôpital des armées, auprès de l'inspection technique des services pharmaceutiques des armées. Lorsque le laboratoire sous-traitant fait partie d'un établissement pharmaceutique

de fabrication, l'activité de sous-traitance est autorisée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. »

c) *La sous-traitance de la stérilisation des DM jusqu'à l'application de l'ordonnance PUI au 1^{er} juillet 2017*

La PUI sous-traitante

L'ancien article L.5126-2 du CSP ouvrait la possibilité pour une PUI d'être sous-traitante. Ainsi, selon cet article, « *Les pharmacies à usage intérieur peuvent assurer tout ou partie de la stérilisation de dispositifs médicaux pour le compte d'un autre établissement ou, dans le cadre des dispositions prévues à l'article L. 3114-6, pour les professionnels de santé et les directeurs de laboratoires de biologie médicale exerçant en dehors des établissements de santé. »*

Cette activité de sous-traitance était autorisée par le DG de l'ARS compétente, pour une durée déterminée, après avis de l'inspection compétente et au vu d'une convention qui fixe les engagements des parties contractantes. (Ancien article L. 5126-3 du CSP)
Comme pour la sous-traitance des activités de préparation, les PUI doivent remplir les conditions des anciens articles L. 5126-2 et 3 pour être autorisées et doivent disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires (Article R. 5126-9 8° du CSP).

Lorsqu'une PUI envisage de devenir sous-traitante, l'établissement de santé sollicite une modification de son autorisation selon la démarche décrite à l'article R. 5126-20 du CSP.

L'ES donneur d'ordre de stérilisation des dispositifs médicaux (DM)

Selon l'article R. 6111-20 du CSP, un établissement de santé ou un groupement de coopération sanitaire autorisé à assurer les opérations de stérilisation des dispositifs médicaux peut confier, sur la base d'un contrat conforme aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière, une ou plusieurs opérations de stérilisation à un autre établissement de santé, ou à un groupement de coopération sanitaire ou à un tiers.

d) *Modifications apportées au 1^{er} juillet 2017 par l'ordonnance PUI*

La récente ordonnance PUI [2] procède à une réécriture de la définition des PUI élargissant le cadre de l'intervention des PUI qui, selon la nouvelle rédaction de l'article L.5126-1, « *répondent aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charge par l'établissement, service ou organisme dont elles relèvent, ou au sein d'un groupement hospitalier de territoire ou d'un groupement de coopération sanitaire dans lequel elles ont été constituées. »*

Ainsi selon le même article, « *ces missions peuvent être exercées par la pharmacie à usage intérieur pour son propre compte, et dans le cadre de coopérations, pour le compte d'une ou plusieurs autres pharmacies à usage intérieur. »*

La notion d'usage intérieur est donc très élargie et le champ des possibilités des coopérations est maintenant très ouvert [16], au-delà de celui de la sous-traitance.

Les possibilités de sous-traitance et de coopérations entre les établissements sont décrites dans les articles L. 5126-5 et L. 5125-6 3°.

Les modalités d'application de ces nouveaux articles seront déterminées par décret en Conseil d'Etat, en cours de rédaction.

B) Les Groupements de Coopérations Sanitaires (GCS)

Jusqu'à l'ordonnance PUI, il existait deux schémas d'organisation du circuit du médicament selon le type de GCS.

Dans les GCS érigés en établissements de santé, les PUI de chacun des membres, dévolues à l'usage intérieur des établissements où elles avaient été constituées, ne pouvaient travailler pour le compte du GCS. Le GCS devait disposer de sa propre PUI.

Par contre, il peut être créé un GCS de moyens pour la gestion d'une PUI commune à plusieurs établissements afin, selon l'article L.6133-1 du CSP ont « *de faciliter, de développer ou d'améliorer l'activité de ses membres* ».

Depuis l'ordonnance PUI [17], au sein d'un GCS de moyen constitué pour exploiter sur un site unique les autorisations détenues par un ou plusieurs de ses membres ou d'un GCS érigé en établissement de santé, il est désormais possible, si la convention constitutive le prévoit, de recourir à la PUI de l'un des établissements membres pour répondre aux besoins pharmaceutiques liés à une activité du GCS.

Les activités pharmaceutiques au sein des GCS sont organisées par la convention constitutive, selon l'article L.5126-2 du CSP : « *II. Dans les groupements de coopération sanitaire autorisés à disposer d'une pharmacie à usage intérieur (...), la convention constitutive organise la coordination des activités pharmaceutiques au sein du groupement. A ce titre, elle peut :*

1° Prévoir les modalités de réponse aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charge par les établissements ou par le groupement (...) qui ne disposent pas d'une pharmacie à usage intérieur. La convention peut désigner la pharmacie à usage intérieur chargée de répondre à ces besoins ;

2° Prévoir les modalités de coopération entre les pharmacies à usage intérieur au sein du groupement et avec celles d'établissements, services ou organismes non membres du groupement. »

C) Les groupements hospitaliers de territoires (GHT)

Le décret du 27 avril 2016 relatif aux GHT instaure un projet pharmaceutique intégré au projet médical de territoire (PMT). Les établissements parties à un GHT doivent organiser en commun les activités de pharmacie. Cette organisation commune peut être mise en œuvre par la constitution d'un « pôle inter-établissement » (Article L. 6132-3 III du CSP).

Selon l'article L.5126-2 du CSP, « *le projet médical partagé comprend un projet de pharmacie. (...). A ce titre, ce projet peut :*

1° Prévoir des modalités de coopération entre les pharmacies à usage intérieur des établissements parties au groupement et avec celles d'établissements non parties au groupement ;

2° Désigner la pharmacie à usage intérieur chargée de répondre aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charge par les établissements parties au groupement ne disposant pas d'une pharmacie à usage intérieur ;

3° Confier au pôle inter-établissement prévu au III de l'article L. 6132-3, ou à la pharmacie à usage intérieur d'un établissement partie au groupement, la coordination entre les pharmacies à usage intérieur des établissements parties au groupement(...).»

Ainsi, au sein de ce groupement, une PUI peut soit assurer la simple coordination des PUI des établissements parties, soit assurer les missions d'une PUI pour le compte des PUI des autres établissements parties au groupement, mais aussi pour les PUI d'autres établissements tiers au GHT. S'agissant des établissements qui ne disposent pas de PUI, le projet de pharmacie peut désigner une PUI qui répondra à l'ensemble des besoins pharmaceutiques des patients pris en charge par ces établissements [18].

1.2 Contraintes de réalisation des activités à risques des PUI et de leur mutualisation

Pour réaliser ces activités à risques, les PUI doivent respecter des contraintes réglementaires, médico-économiques et techniques (1.2.1). La mutualisation des activités à risques entre PUI impose à son tour le respect de contraintes particulières (1.2.2).

1.2.1 Contraintes liées à la réalisation d'activités à risques des PUI

Afin d'administrer au malade une préparation médicamenteuse de la qualité attendue, la PUI doit respecter tout au long du processus de préparation et de contrôle des contraintes réglementaires (A), médico-économiques et techniques (B). L'illustration en sera faite au travers des activités de préparation de médicaments anticancéreux et de préparation de nutrition parentérale (C).

A) Cadre réglementaire et principaux référentiels

a) Le Code de la santé publique

L'article R. 5126-8 du CSP exige que « les pharmacies à usage intérieur disposent de locaux, de moyens en personnel, de moyens en équipements et d'un système d'information leur permettant d'assurer (...) la réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ». De plus, comme évoqué *supra*, l'article R. 5126-9 envisage l'autorisation de la réalisation des autres types de préparation à la condition « de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires. »

b) Les bonnes pratiques

Elles concernent l'ensemble de la chaîne pharmaceutique, de la production à la dispensation. Pour l'activité de préparation des médicaments, les bonnes pratiques à considérer sont :

- Pour les PUI :

- Les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (BPPH),
- Les bonnes pratiques de préparation (BPP),
- Les bonnes pratiques de fabrication (BPF), le cas échéant (si lots de plus de 300 unités).

- Pour les établissements pharmaceutiques :

- Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

On pourra également se référer aux bonnes pratiques cliniques pour la préparation des médicaments expérimentaux.

Ces bonnes pratiques décrivent l'organisation et la mise en œuvre nécessaires afin d'obtenir une qualité optimale des activités pharmaceutiques envisagées :

- les activités, les contrôles de ces activités sous l'angle des locaux, matériel et personnel, de la gestion des anomalies, des retours ou des rappels de lots,
- la gestion de la qualité et la documentation,
- les conditions de sous-traitance,

Elles font également un focus particulier sur des activités ou tâches plus critiques dans des chapitres dédiés ou des lignes directrices.

Les BPP font actuellement l'objet d'un processus de réécriture par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). L'ANSM n'a pas souhaité répondre aux questions posées lors de la rédaction de ce mémoire, sur les modifications envisagées en matière de mutualisation.

c) La Pharmacopée

Lors de l'analyse de la faisabilité technique de la préparation à réaliser, le pharmacien va notamment se référer aux monographies de la Pharmacopée en vigueur (Pharmacopée européenne et pharmacopée française). Ces monographies serviront aussi à définir les contrôles des produits finis avant la libération des préparations.

d) Le résumé de caractéristiques du produit (RCP)

Comme évoqué *supra*, il convient de se référer au RCP lors de la reconstitution d'un médicament.

e) *Le contrat de bon usage (CBU) et le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES)*

L'influence du CBU sera illustrée par l'exemple des préparations et reconstitutions des chimiothérapies à la PUI.

En 1998, la centralisation des reconstitutions de chimiothérapies est demandée par la circulaire DGS/DH/AFS n° 98-213 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés [19].

Le décret du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations instaure ce contrat. Son article 4 indique que «*l'établissement, sur la base de l'état des lieux mentionné à l'article 3 et dans le respect des référentiels de bonnes pratiques existants, souscrit à des engagements relatifs aux médicaments ou aux produits et prestations qui prennent la forme d'un programme pluriannuel d'actions qui doit porter a minima sur les points suivants : (...) pour autant que l'établissement de santé soit concerné, la centralisation de la préparation sous la responsabilité d'un pharmacien des traitements anticancéreux.* »

Le CBU trouve maintenant son prolongement dans le CAQES.

f) *Les référentiels des sociétés savantes*

Les PUI travaillent aussi avec les référentiels élaborés par les sociétés savantes des disciplines concernées. Ceux-ci viennent compléter les bonnes pratiques et les textes opposables, notamment sur des points saillants tels que la détermination de la nature et la fréquence de contrôles de l'environnement, de contrôles de produits finis, de dates limites d'utilisation. On citera par exemple le guide méthodologique des études de stabilité des préparations rédigé par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) et le Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée (GERPAC)[20] et les recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) sur les adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique [21].

Ces référentiels ne sont pas opposables aux établissements.

B) *Les contraintes médico-économiques et techniques*

Sur le plan médico-économique, on retient la nécessaire évaluation de la soutenabilité financière des investissements en moyens techniques (locaux, matériel, maintenance, qualifications), humains (formation, habilitation, maintien de compétence des personnels) et logistiques (système d'information adapté avec une interopérabilité du logiciel métier au logiciel de prescription et au dossier patient, transport et conditions de transport).

Sur le plan technique, outre la veille documentaire, les pharmaciens sont amenés à définir différents paramètres en fonction de la technicité de la préparation soit à l'aide des données de la littérature, soit à l'aide de développements internes. On peut notamment citer : l'estimation de la Date Limite d'utilisation (DLU) d'une préparation, ses conditions de stabilité, de conservation, l'éventuelle possibilité d'utilisation des reliquats en conformité avec le RCP ou encore le circuit des déchets.

C) *Application à la préparation et/ou la reconstitution des médicaments anticancéreux et aux préparations de nutrition parentérale*

a) *Exemple de l'activité de la reconstitution des médicaments anticancéreux*

Pour obtenir une autorisation de cancérologie, un établissement de santé (ES) doit réaliser un seuil minimal d'activité de 80 patients traités par an, ce qui représente une moyenne de 2000 préparations annuelles [22].

De plus, selon l'article R.6123-88 du CSP, l'établissement doit notamment remplir les critères de qualité de la prise en charge définis par l'Institut National du Cancer (INCa) [23], parmi lesquels :

« 11 - Dans l'attente de la mise en place d'une unité centralisée, la préparation des anticancéreux est réalisée sous la responsabilité d'un pharmacien, dans des locaux dédiés, sous isolateur ou sous une hotte à flux d'air laminaire vertical avec évacuation vers l'extérieur. (...)

13 – La pharmacie dispose de la liste des protocoles de chimiothérapie couramment administrés dans l'établissement. La préparation, la dispensation et le transport de la chimiothérapie sont tracés à la pharmacie. (...)

15 - La prescription, informatisée ou établie sur une ordonnance pré-imprimée, l'administration et les observations sur la tolérance immédiate de la chimiothérapie sont tracées dans le dossier patient. »

La reconstitution et/ou la préparation des médicaments anticancéreux répondent à trois grands principes [9] :

- La protection du patient.
 - La préparation doit être stérile et apyrogène, ce qui implique des exigences particulières en matière de maîtrise des risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène,
 - La préparation doit mener à l'administration du bon médicament, au bon moment, à la bonne dose, pour le bon patient.
- La protection du personnel assurant la préparation pour lequel il existe un risque d'exposition professionnelle notamment par voie cutanée, respiratoire ou digestive.
 - Le personnel est formé et ses connaissances et compétences font l'objet d'une validation par le pharmacien (i.e. la formation en hygiène y compris du personnel de maintenance),
 - L'utilisation d'équipement de protection individuelle contribue à diminuer ce risque.
- La protection de l'environnement
 - La préparation doit se faire dans des locaux et avec des matériels adaptés (zones d'atmosphère contrôlée (ZAC) faisant l'objet de contrôles microbiologiques et particulaires),
 - L'ensemble des opérations réalisées est décrit dans le système de documentation et s'appuie sur des procédures validées.

L'ES doit envisager les différents frais liés à l'activité pour déterminer s'il convient de réaliser ces préparations au sein de sa propre PUI ou d'envisager une sous-traitance auprès d'une autre PUI. Le pharmacien doit conduire une étude détaillée prenant en compte l'ensemble des contraintes rappelées ci-dessus (§ 1,2,1).

Selon une étude réalisée par des pharmaciens hospitaliers lyonnais [24], les frais de production des médicaments anticancéreux en unité de préparation centralisée (UPC) peuvent être répartis en 4 postes de dépenses : le personnel (66% à 78%), les investissements (5% à 15%), l'entretien et la maintenance (3% à 15%), et les consommables (4% à 16%). Ces résultats ont été obtenus en suivant les recommandations du guide d'adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique.

Selon la même étude, le coût est directement corrélé au nombre annuel de préparations réalisées par les (UPC). Il est estimé à 114,10 € pour une unité réalisant 1000 préparations par an et diminue jusque 27,40€ pour une production annuelle de 50 000 préparations.

- De la mise en œuvre du contrôle des produits finis, sur les plans :
 - Qualitatifs : étiquetage, poids, intégrité, mirage de la poche,
 - Quantitatifs : dosage de certains éléments et mesure de l'osmolalité,
 - Contrôles microbiologiques et d'endotoxines,
 - Conservation d'échantillothèque.
- Du transport et du stockage, impliquant notamment :
 - Le respect des conditions et de la durée de conservation (température contrôlée, système d'enregistrement continu des températures),
 - La vérification des paramètres lors de la réception des produits en cas de sous-traitance,
 - Le stockage à la PUI avec un suivi optimal des températures et la maîtrise des conditions d'acheminement vers les services de soins,
 - La traçabilité des préparations délivrée et la vérification régulière des conditions de stockage et d'utilisation dans les unités de soins.
- De la durée de conservation des poches de nutrition parentérale (NP) qui est fixée après l'analyse pharmaceutique de la faisabilité de la préparation permettant de déterminer la Date Limite d'Utilisation (DLU) qui dépend notamment de la stabilité physicochimique et du risque microbiologique.

1.2.2 Impact de la mutualisation entre établissements de santé sur les contraintes de la réalisation des activités à risques des PUI

La mutualisation présente de nombreuses réponses aux contraintes imposées par l'exercice des activités à risques. Cependant, elle impose de nouvelles contraintes aux PUI, d'ordre réglementaire (A), médico-économique ou technique (B).

La mutualisation entraîne des modifications dans le processus de la réalisation de l'activité [25], mises en évidence par des flèches rouges dans le schéma ci-dessous.

ES donneur d'ordre	ES Sous-traitant	Quoi?	Comment?
Médecin		Prescription	
Pharmacien		Analyse pharmaceutique	Transmission informatisée
	Pharmacien	Analyse pharmaceutique*	
	Personnel qualifié et habilité	Réalisation de la préparation	Selon une procédure validée, par du personnel qualifié, avec du matériel qualifié
	Personnel qualifié et habilité	Contrôle du produit fini	
	Pharmacien	Libération de la préparation	Transmission informatisée
A la PUI		Transport et stockage	Dans des conditions appropriées (température, lumière, délais...)
Pharmacien		Libération de la préparation	
Dans les services		Administration	Selon une procédure validée

Figure 2: Schéma du processus de préparations stériles en sous-traitance entre établissements de santé

* : dont l'étude de faisabilité

A) Cadre réglementaire et principaux référentiels des mutualisations

a) Le Code de la santé publique et les mutualisations

Comme il a été évoqué en 1.1.2, le CSP prévoit différents modes de coopérations entre PUI. Ils peuvent se concrétiser par la rédaction d'une convention de sous-traitance, ou d'une convention constitutive dans le cadre des GCS, ou du volet pharmaceutique du projet médical partagé (PMP) des GHT, d'une convention de coopération à l'avenir.

Dans tous les cas, les documents constitutifs des coopérations doivent prévoir le partage des responsabilités et des tâches. Les sous-traitances et coopérations sont matérialisées dans des conventions.

b) *Les bonnes pratiques et les mutualisations*

Les BPPH prévoient que le pharmacien gérant de la PUI participe, en cas de sous-traitance, à l'élaboration du cahier des charges et à l'élaboration des conventions.

Les BPP consacrent leur chapitre 5 aux conditions de sous-traitance des préparations, des contrôles et du transport.

En plus du contrat de sous-traitance, les BPP prévoient une annexe technique qui comporte : « - pour les préparations réalisées : les formes pharmaceutiques réalisées par le sous-traitant, les délais de réalisation incluant éventuellement la libération des lots, l'identification de l'établissement effectuant la libération des lots (cf. chapitre 1.5.4.), les conditions et délais de conservation ;

- pour les contrôles réalisés : les délais de réalisation, l'émission d'un certificat d'analyse daté et signé du responsable à l'en-tête de l'établissement réalisant les contrôles ;

- pour les modalités de transport : délai maximal d'acheminement, conditions particulières et délais de conservation, nom et adresse du prestataire réalisant le transport.

Les pharmaciens donneurs d'ordre et effecteur ont notamment tous deux la même connaissance des procédures et instructions relatives à toutes les étapes de préparation, de contrôle et de transport et le même accès au système documentaire de l'établissement prestataire. »

Les BPF consacrent leur chapitre 7 aux activités externalisées. La première de leur exigence est de demander un contrat écrit, couvrant les activités externalisées, les produits ou opérations auxquels elles sont liées et les dispositions techniques prise à leur sujet. Elles imposent des dispositions spéciales au donneur d'ordre, à l'effecteur, ainsi que sur la formulation du contrat.

c) *La convention*

Si le pharmacien, au sein de la PUI sécurise les étapes du processus de préparation, il est aussi de sa responsabilité de sécuriser ou de s'assurer de la sécurisation par son sous-traitant, des différentes étapes du processus modifié par la coopération (cf. figure 2 *supra*). Il est donc important que les pharmaciens des ES contractants participent à tout le processus de décision, de choix et de mise en œuvre de la coopération [25].

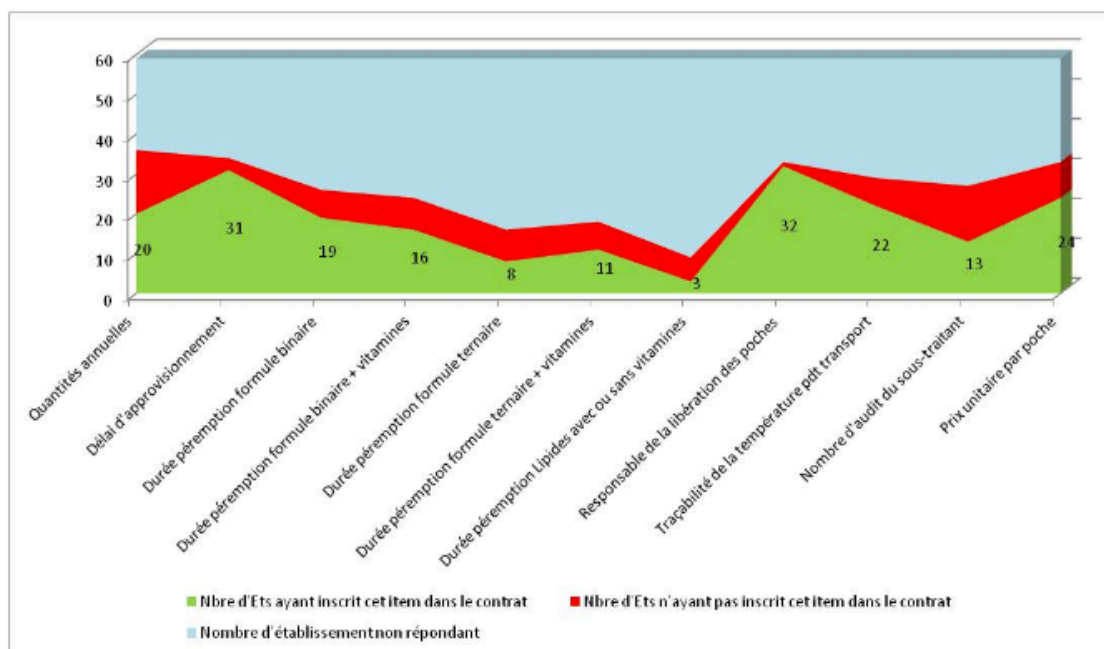
Le choix du sous-traitant se fait par l'analyse :

- des processus et conditions environnementales de préparation,
- des moyens techniques et humains du sous-traitant,
- de la sécurisation des étapes clés telles que la transmission de la prescription et les conditions d'éventuelles retranscriptions des données, les contrôles et les méthodes afférentes réalisées en vue de la libération des produits finis, des conditions de transport, de conservation de la DLU des produits finis et du volume d'activité à sous-traiter.

Par ailleurs, l'ensemble de la responsabilité n'est pas transféré du donneur d'ordre au sous-traitant. La convention doit définir les rôles et les responsabilités de chacune des parties. Elle décrit, par exemple, les délais d'approvisionnement et la désignation du responsable de la libération des préparations. La convention doit prévoir la possibilité pour le donneur d'ordre de s'assurer par des audits réguliers de la qualité de la prestation sous-traitée.

Toutefois, la mission IGAS en charge de l'évaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique a constaté que les conventions de sous-traitance ne cadraient pas précisément la sous-traitance (Figure 3)[10]. Deux de ses recommandations abordent ce

sujet, il s'agit de la « *Recommandation n°34 : Respecter les bonnes pratiques en vigueur relatives aux sous-traitances de préparations, notamment par la mise en place systématique d'un contrat définissant les responsabilités de chacune des parties.* » et de la « *Recommandation n°35 : Faire converger les exigences du chapitre relatif aux sous-traitances dans les BPP et celui relatif aux activités externalisées dans les BPF et les renforcer par la définition d'un contrat type de sous-traitance intégrant l'obligation de co-signature des pharmaciens responsables des deux parties* »



Source : *Enquête IGAS 2014*

Figure 3: Items inscrits dans les contrats de sous-traitance de préparations de nutrition parentérale[10]

B) Les contraintes médico-économiques et techniques liées aux mutualisations
Des analyses préalables ont pour but de s'assurer de la viabilité financière du projet, en garantissant la sécurisation du circuit du médicament et le respect des bonnes pratiques de préparation.

a) *Etudes médico-économiques*

Concernant l'exemple de la **préparation de médicaments anticancéreux**, Gally G *et al* retiennent que, pour de faibles niveaux de production, la sous-traitance est plus intéressante que la production, compte tenu du coût de production[24].

Pour le prestataire, la réalisation des préparations pour d'autres établissements permet, de par l'augmentation de l'activité induite, de baisser le coût unitaire de production, de maintenir l'emploi de personnels formés et habilités, et de maintenir ou d'atteindre un niveau suffisant de production permettant de garantir la qualité de la production.

Dans cet esprit, la SFPO [21] « *incite fortement les pharmaciens hospitaliers à procéder à des études de mutualisation ou de sous-traitance lorsque les activités ne dépassent pas 5000 préparations par an.* »

b) *Etudes de faisabilité et d'impact des contraintes techniques*

- Concernant l'exemple des préparations de nutrition parentérale, la mission IGAS relève que certaines contraintes techniques doivent être prises en compte dans la mise en œuvre des opérations de préparation. Elle cite notamment la distance qui doit

permettre un circuit complet entre la prescription et le branchement réalisé en moins de 8 heures et le niveau de production suffisant pour garantir la qualité de la production. La mission IGAS relève également la nécessité d'éviter toute situation d'approvisionnement monopolistique au niveau régional.

2 Retours d'expériences sous-traitance d'activités de préparation des médicaments anticancéreux et de préparation de nutrition parentérale

Nous l'avons vu dans notre première partie, le cadre légal des PUI permet d'envisager la mutualisation des activités à risques des PUI. Cette seconde partie doit nous permettre de décrire (2.2) et d'analyser (2.3) les enjeux de telles coopérations au travers de retours d'expérience. Nous poserons tout d'abord nos hypothèses et la méthodologie de notre analyse (2.1).

2.1 Hypothèses et méthodologie

Quel accompagnement mettre en place pour une organisation régionale des activités à risques ? La réponse à cette question nécessite de poser certaines hypothèses et de revenir sur la place des ARS dans cette approche.

2.1.1 Hypothèses et questions retenues

La loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, dite « loi HPST »[27], a créé les ARS. Son article 118 décrit les missions et compétence de ces agences et modifie ainsi le CSP : article L. 1431-2 du CSP, « *les agences régionales de santé sont chargées de réguler, d'orienter et d'organiser, notamment en concertation avec les professionnels de santé, l'offre de services de santé, de manière à répondre aux besoins en matière de soins et de services médico-sociaux, et à garantir l'efficacité du système de santé.* »

Cette mission implique que les ARS « *autorisent la création et les activités des établissements et services de santé ainsi que des établissements et services médico-sociaux (...); elles contrôlent leur fonctionnement et leur allouent les ressources qui relèvent de leur compétence*», mais également qu'elles « *veillent à ce que la répartition territoriale de l'offre de soins permette de satisfaire les besoins de santé de la population*», et qu'enfin elles « *veillent à la qualité et à la sécurité des actes médicaux, de la dispensation et de l'utilisation des produits de santé ainsi que des prises en charge et accompagnements médico-sociaux et elles procèdent à des contrôles à cette fin (...)*».

L'ARS est donc garante de l'offre de santé en région, ce qui inclut les activités des PUI. Pour ce faire, les décisions de la direction générale de l'ARS s'appuient sur les avis techniques des pharmaciens inspecteurs de santé publique (PHISP) qui, selon l'article R. 1421-13 du CSP, « *participent à la conception de la politique de santé publique et sont chargés, dans les agences régionales de santé, de la mise en œuvre, de l'exécution et du contrôle de cette politique dans le domaine de leur compétence.* »

A ce jour, Il n'existe pas de chapitre dédié aux PUI dans le schéma régional de santé. Les ES sont autonomes, dans le respect de leurs autorisations. Cependant, l'ARS est garante de l'offre de santé en région. Est-ce antinomique ? Afin de faire converger les enjeux des ES et de l'ARS, il est possible d'envisager une démarche d'accompagnement des ES dans leur mise en œuvre de collaborations autour des activités à risques des PUI.

2.1.2 Méthodologie et choix des investigations

A) Choix des investigations

Pour mener à bien ce travail, il a été fait le choix de recueillir les retours d'expérience autour de deux activités principales : la préparation des médicaments anticancéreux et les préparations de nutrition parentérale.

En effet, ces deux activités présentent des similitudes : ce sont des préparations stériles, de haute technicité, pouvant faire l'objet d'une sous-traitance.

De plus, ces deux activités s'inscrivent dans l'actualité des dossiers et travaux confiés aux PHISP dans les ARS.

Les travaux de suivi de la centralisation des préparations de médicaments anticancéreux et d'arrêt des reconstitutions dans les services ont été mis en œuvre les DRASS il y a une dizaine d'années ; les installations et équipements vont entrer dans une période d'obsolescence. Les ARS sont donc susceptibles d'être sollicitées par les ES pour des travaux de rénovation.

Par ailleurs, suite au rapport IGAS de 2015, la centralisation des préparations de nutrition parentérale dans les PUI est en cours de réorganisation sur le territoire national.

Enfin, dans le cadre des travaux conduits pour l'installation des GHT, les ES seront amenés à envisager une réorganisation de leurs activités de soins et s'en suivra une réorganisation des activités pharmaceutiques.

B) Méthode de collecte d'informations

Notre méthode s'est fondée sur une revue de la littérature et sur des entretiens avec des professionnels impliqués (Tableau 2).

Les différents éléments ont été recueillis lors d'entretiens pendant un stage d'observation en ES, d'entretiens avec un pharmacien inspecteur de santé publique (PHISP) de la DGS, de PHISP en ARS (liste en annexe 1) et par la littérature.

Les questions ont porté sur les grands chapitres de ce mémoire : les activités à risques, les mutualisations entre PUI, les retours d'expériences de mutualisations entre PUI.

Les activités de préparation et de contrôle des médicaments anticancéreux et de nutrition parentérale étaient en toile de fond des entretiens. L'objet était de recueillir, au travers de l'expérience des interlocuteurs, les éléments de réponse aux différents enjeux pour les ES ou les ARS, ou de confronter le vécu des professionnels aux éléments de la littérature.

Tableau 2. Méthode de collecte d'informations

	Les activités à risques	Les coopérations	Enjeux pour l'ARS	Enjeux pour les ES	Le positionnement de l'ARS
Recherches bibliographiques	✓	✓	✓	✓	
Entretiens avec plusieurs intervenants d'un ES donneur d'ordre et d'un ES sous-traitant*		✓		✓	✓
Entretiens avec des PHISP de différentes ARS** et de la DGS	✓	✓	✓	✓	✓
Entretien avec un sous-directeur de l'offre de soins en ARS		✓	✓	✓	✓

* Centre hospitalier général support de GHT : PUI, service qualité, laboratoire, et direction de la stratégie

** ARS Hauts de France, Ile de France, Bretagne, Bourgogne Franche Comté

2.2 Enjeux des coopérations

Notre approche nous a conduit à analyser les enjeux pour les ES (2.2.1) et pour les ARS (2.2.2).

2.2.1 Enjeux pour les établissements de santé

Afin d'optimiser les échanges entre les ES et l'ARS, il est important d'éviter toute asymétrie d'information et d'utiliser le même vocable (donc d'éviter tout quiproquo) lors des différents temps d'échanges entre l'ARS et les ES.

Pour ce faire, il est utile de comprendre l'environnement, les leviers et les freins des ES et leur logique de prise de décision pour devenir donneur d'ordre ou sous-traitant (A) ainsi que les facteurs clés pour une mutualisation réussie et opérationnelle (B).

A) Le point de vue des établissements de santé

Les leviers, freins et enjeux à la mutualisation des activités de préparation de médicaments anticancéreux et de préparation de nutrition parentérale des ES sont répertoriés dans les matrices «SWOT²» ci-dessous. Les forces et les faiblesses sont inhérentes à l'établissement. Les opportunités et les menaces sont celles de l'établissement dans son environnement, soit principalement à l'échelle de son territoire de santé.

Certains critères sont communs au donneur d'ordre et au sous-traitant, d'autres sont propres à l'un ou à l'autre.

La lecture de ces tableaux permet de comprendre les motivations et freins des établissements.

Tableau 3 : Matrice SWOT applicable au **donneur d'ordre** uniquement

<i>FORCES</i>	<i>FAIBLESSES</i>
Absence d'embauche de personnel de préparation	Responsabilité en jeu, même s'il n'est pas le fabricant
Réserver de la capacité d'investissement pour d'autres activités	
Libérer de la surface dédiée	
Pas de maintien en compétence par formation spécifique du personnel de préparation	
Maintien d'une autorisation de soins (ex: autorisation de cancérologie)	
Pas de formation du personnel de préparation	
Libération d'une partie du temps pharmaceutique pour d'autres activités	
<i>OPPORTUNITES</i>	<i>MENACES</i>
Développement de nouvelles activités par libération de capacité de financement ou de locaux	

² SWOT : Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats: forces, faiblesses, opportunités, menaces

Tableau 4 : Matrice SWOT applicable au **sous-traitant** uniquement

<i>FORCES</i>	<i>FAIBLESSES</i>
<p>Embauche ou pérennisation de personnel qualifié</p> <p>Atteinte ou maintien du seuil critique permettant le maintien d'activité</p> <p>Atteinte de la taille critique pour exercer l'activité (i.e. réintégrer des analyses externalisées)</p> <p>Amortissement du matériel, des locaux, des formations</p> <p>Financement de travaux ou de rénovation possible par l'augmentation de la rentabilité de l'activité</p> <p>Possibilité d'acquisition de matériel plus adapté à une production supérieure (automates)</p> <p>Formation du personnel : personnel qualifié et dédié sur une ligne de production</p> <p>Spécialisation du pharmacien par du temps pharmaceutique dédié avec une montée en compétence</p> <p>Spécialisation d'une équipe de préparateurs dédiée à l'activité avec une montée en compétence</p> <p>Constitution d'une équipe en effectif suffisant pour assurer un roulement horaire</p> <p>Optimisation de la gestion des reliquats, selon le RCP</p>	<p>Volumétrie dépendante d'un établissement extérieur avec une non-maîtrise des fluctuations quantitative d'activité (nombre de prescripteurs, changements d'organisation, rupture de contrat..)</p> <p>Fluctuation qualitative, i.e. nouvelles formules, avec une adaptation de l'activité au cahier des charges du donneur d'ordre</p> <p>Stock de matières premières particulières pour le donneur d'ordre</p> <p>Priorisation entre les demandes internes et les demandes du sous-traitant</p> <p>Priorisation entre les demandes internes et les demandes du sous-traitant</p>
<i>OPPORTUNITES</i>	<i>MENACES</i>
<p>Ancrage de l'établissement sur le territoire</p> <p>Développer un pôle d'excellence</p> <p>Identification comme centre expert avec des possibilités de développement d'activités de recherche avec des industriels, aux essais cliniques et à l'innovation</p> <p>Accès aux essais cliniques et à l'innovation</p>	<p>Nécessité d'être à proximité.</p> <p>Vulnérabilité face à l'arrivée de formules industrielles et à une modification des pratiques</p> <p>Vulnérabilité face à un renforcement des bonnes pratiques</p> <p>Vulnérabilité face à la concurrence industrielle</p>

Tableau 4 : Matrice SWOT applicable au **donneur d'ordre ET au sous-traitant**

<i>FORCES</i>	<i>FAIBLESSES</i>
Volumétrie de production permettant de garantir une qualité de production (seuil critique atteint)	Création et/ou déplacement de nouveaux points de fragilité sur le processus de production nécessitant de renforcer la sécurisation du circuit
Diminution du coût unitaire de production	Nécessité de communication entre les systèmes d'information
Harmonisation des pratiques (ex : création de formules harmonisées)	Structuration d'une traçabilité commune à toutes les étapes du processus
	Organisation d'une logistique commune (DLU, conditions de transports, etc.)
	Organisation de la gestion des urgences pour chacune des parties
	Moindre réactivité : moindre souplesse des plannings de production de par l'augmentation des volumes
	Partage des responsabilités de la production
<i>OPPORTUNITES</i>	<i>MENACES</i>
Rapprochement entre ES : emmener d'autres sous-traitance avec le même ES (ex: profiter du transport logistique)	Privilégier les clients extérieurs avec un impact potentiel sur la production pour l'interne
Rapprochement avec un établissement de santé utile dans d'autres coopérations futures	Risques à ne pas être en mesure de réaliser la sous-traitance
	Ne plus disposer de solution de repli en cas de problème

Remarques :

- ✓ Les établissements sont réticents à devenir donneurs d'ordre, ou ne l'envisagent que transitoirement, dans l'attente de travaux par exemple.
Par contre, ils se projettent volontiers comme sous-traitants pour d'autres ES, principalement dans le but d'augmenter la rentabilité des activités.
- ✓ Il n'y pas de « publicité » autour des établissements susceptibles d'être sous-traitants ou donneurs d'ordre. Le lien se fait via les réseaux professionnels des pharmaciens ou éventuellement par l'interrogation de l'ARS.
- ✓ Les établissements aimeraient avoir une meilleure visibilité de l'offre en région afin d'optimiser leurs investissements et de pouvoir prévoir des plans de report de leurs activités en cas de problème sur leurs sites.

B) Points clés de réussite des expériences de sous-traitances

Ces points ont été identifiés lors d'entretiens avec des professionnels des ES et des pharmaciens inspecteurs de santé publique et dans le guide « mise en place d'une sous-traitance de la préparation des médicaments anticancéreux stériles » de l'ARS Ile de France [25].

Points clés de réussite communs au donneur d'ordre et au prestataire

- ✓ La vérification du respect de l'ensemble des contraintes réglementaires et administratives

Les communications entre les établissements sont facilitées s'ils appartiennent au même groupement de coopération ou à la même entité juridique. Cela améliore aussi la facturation et le paiement.

Outre la modélisation de la mutualisation (rédaction des procédures, des organigrammes, la description des circuits logistiques, etc.), il convient de s'assurer des autorisations des activités. Par exemple, l'établissement souhaitant sous-traiter la préparation des médicaments anticancéreux doit être titulaire d'une autorisation de cancérologie ou être établissement associé à un établissement autorisé.

- ✓ Les relations inter-équipes

Il est nécessaire que les deux directions générales s'impliquent dans le projet.

Il est aussi primordial pour les équipes pharmaceutiques des deux établissements de prendre le temps d'apprendre à se connaître et à se faire confiance. C'est pourquoi, une coopération antérieure entre les équipes augmente les chances de bonne réalisation de la coopération. En effet, les responsabilités de la réalisation des activités sont partagées entre les deux établissements. La confiance s'établit aussi par une visite du donneur d'ordre chez le sous-traitant lors de l'étude du projet puis la conduite d'audits lors de sa mise en œuvre.

De plus, il est important de sanctuariser dès le début du projet un temps pharmaceutique suffisant à sa conduite (pour la rédaction du cahier des charges, la rédaction des nouvelles procédures, l'organisation de la logistique, le respect de la chaîne du froid, etc.) Enfin, il est conseillé d'impliquer les prescripteurs dès la conception du projet en les informant de la réflexion en cours et de l'état d'avancement. A terme, une harmonisation des protocoles des patients pourrait être un facteur d'augmentation quantitative et qualitative de la production.

- ✓ Anticiper la logistique

C'est le facteur le plus critique du processus de coopération. Il faut avant toute chose envisager la faisabilité du transport des produits finis vers le donneur d'ordre. Il doit s'envisager en termes de temps d'acheminement dans les conditions normales de circulation. A titre d'exemple, il doit être en mesure de garantir le respect de la chaîne du froid pour les produits thermosensibles, le respect de l'intégrité des produits, etc.

- ✓ L'interopérabilité des systèmes d'information

Elle sert au suivi des circuits de production. Elle assure une transmission sécurisée des informations entre les deux équipes : ordonnances, fiches de préparation, fiches de non-conformité, etc. Elle permet aussi une meilleure planification de la charge de travail pour le sous-traitant. C'est aussi un vecteur de sécurisation du processus de sous-traitance. A titre d'exemple, une non interopérabilité induirait des retranscriptions à différentes étapes du processus et donc un risque d'erreurs accru.

- ✓ L'anticipation des prescriptions, des validations, de la production par le sous-traitant et par le donneur d'ordre

Cela permet de lisser le travail de production sur l'ensemble des plages d'ouverture de la zone à atmosphère contrôlée. Cela permet aussi de pouvoir livrer plus tôt le donneur d'ordre, qui pourra commencer plus tôt ses administrations aux patients et ainsi d'optimiser l'organisation du travail.

- ✓ La rédaction d'une convention suffisamment détaillée

Elle est le reflet de l'aboutissement des travaux de mise en commun des deux équipes. Elle doit notamment prévoir le partage des responsabilités, décrire le circuit logistique adopté.

Points clés de réussite propres au donneur d'ordre

- ✓ La conduite préalable d'une étude d'opportunité

Le besoin de recours à la sous-traitance est inhérent à un faible volume à produire, des locaux à remettre aux normes, la complexité de la gestion de personnels qualifiés, un système d'information obsolète...

- ✓ Le temps résiduel pharmaceutique

La mise en œuvre de la coopération ne signifie pas, pour l'établissement donneur d'ordre, l'absence de temps pharmaceutique à consacrer à l'activité sous-traitée. Le pharmacien de l'ES donneur d'ordre reste notamment responsable de la validation pharmaceutique de la prescription et de la libération des lots des préparations réceptionnées.

Points clés de réussite propres au prestataire

- ✓ La réalisation d'études préalables

Elles ont mis en évidence la disposition d'un volume de production résiduelle suffisant, de locaux adaptés et conformes aux BPP, de matériel suffisant, d'un suivi des paramètres de la ZAC, d'un système d'information performant sur toutes les étapes : prescriptions, validations médicales, validations pharmaceutiques, préparations, libération, traçabilités, etc.,

2.2.2 Enjeux pour les ARS

Ces enjeux sont mis en évidence au travers de retours d'expériences de pharmaciens inspecteurs de santé publique sur des opportunités d'accompagnement de mutualisation d'activité de préparations de chimiothérapies ou de nutrition parentérales (A), sur les rôles des PHISP des ARS lors de ces accompagnements (B) et sur leurs visions des perspectives dans cette période de transition du cadre légal des PUI (C).

- A) Retour d'expériences sur les opportunités d'accompagnement d'ES par les PHISP

Les principaux temps d'échanges entre les PHISP et les ES ont lieu lors des instructions des demandes d'autorisation, de leur modification ou de leur renouvellement (a) et lors des inspections et de leurs suites (b).

Par ailleurs, des travaux autour de thématiques précises (ex : préparation de nutrition parentérale) peuvent être conduits en région (c).

- a) Accompagnement suite à l'instruction de demande d'autorisation ou de modification d'autorisation

La modification importante de locaux, la volonté d'arrêter une activité, etc. sont autant de demandes de modification d'autorisation que l'établissement est amené à solliciter auprès de l'ARS.

Lors de l'instruction de ces demandes, les PHISP des ARS rendent un avis technique sur le projet. Ce peut être l'occasion d'un dialogue avec l'établissement vers la mutualisation, notamment si la demande ne satisfait pas aux bonnes pratiques en vigueur, mais aussi si elle ne s'avère pas être pertinente en termes d'efficience ou de qualité produite.

- b) Accompagnement suite à une inspection

De même, si une inspection met en évidence une non-conformité au regard du respect des bonnes pratiques ou du CSP, l'ARS peut orienter la discussion avec l'ES vers la mutualisation de l'activités. L'ARS peut être facilitatrice et mettre en relation les deux établissements potentiellement concernés.

- c) Accompagnement suite à un diagnostic de territoire ou à un état des lieux de l'activité

Cette méthodologie de travail a pour objectif de faire un état de l'adéquation entre la production et les besoins, à l'échelle d'un territoire et d'une activité précise qui présente une problématique connue.

Définitions

Dans ce mémoire, il est considéré que le diagnostic de territoire vise à objectiver les situations des besoins et de la production sur un territoire ; l'état des lieux objective la situation de la production uniquement.

Prérequis

Cette méthodologie s'utilise lorsqu'une problématique a été mise en évidence autour d'une activité particulière. Elle a été notamment mise en œuvre en 2015, sur demande de la DGS [28], sur l'activité de nutrition parentérale et en 2012, par l'ARS Ile de France [29] et sur son initiative, au sujet des préparations des anticancéreux injectables.

Méthodologie

1. Envoi d'un questionnaire aux ES concernés
2. Analyse des réponses, détermination de cartographies
3. Définition des problématiques
4. Rédaction d'un plan d'actions
5. Mise en œuvre du plan d'actions
6. Evaluation du projet

Commentaires et positionnement par rapport à l'inspection

Cette méthodologie est reconnue par les PHISP pour son efficacité. En effet, le diagnostic de territoire complète les informations issues des inspections et permet ainsi d'améliorer la pertinence des travaux conduits. Les inspections peuvent révéler une problématique qui mériterait d'être évaluée par un état des lieux. L'état des lieux peut participer aux éléments de ciblage des inspections qui apportent une connaissance fine du terrain, de la réalité des pratiques dans les ES.

- B) Retour d'expériences sur le rôle des PHISP en ARS dans l'accompagnement de coopération

Les sept points suivants synthétisent les réponses des PHISP lors des entretiens. Certains viennent appuyer des notions déjà évoquées *supra*.

- a) *Quelle est la position du PHISP ?*

La majorité du travail des PHISP consiste à rendre des avis techniques pour éclairer les décisions de la direction générale de l'ARS. Ils peuvent aussi conduire ou participer à des missions d'accompagnement des ES.

Afin d'éviter la dualité de posture, certaines ARS ont fait le choix d'affecter un PHISP à l'accompagnement des ES tandis que ses confrères travaillent sur les autorisations et les inspections.

- b) *Pourquoi accompagner ?*

La coopération entre deux établissements conduit à un gain de qualité, d'efficacité et à la sécurisation du processus de production, à la fois pour le sous-traitant et pour le donneur d'ordre. Ce gain est encore plus important si une PUI travaille pour le compte d'un établissement sans PUI.

- c) *Faut-il accompagner ?*

L'ARS ne peut accompagner que des acteurs qui en sont d'accord.

L'accompagnement n'est pas toujours nécessaire. Le système peut aussi se rationaliser par lui-même, sous l'action par exemple des directeurs d'hôpitaux. A titre d'illustration, si un établissement se trouve en forte tension financière, il deviendra demandeur de coopération avec un autre établissement.

La mise en œuvre des GHT sera aussi à l'origine de profondes modifications de l'organisation des activités pharmaceutiques.

d) *Comment accompagner ?*

Les établissements de santé sont autonomes. Il n'est pas possible, envisageable ou envisagé de les contraindre à la coopération.

Pour accompagner, l'ARS peut produire des outils et des guides qui évoluent au fil des retours d'expérience, provoquer des discussions informelles lors de traitement de demande de modification de l'autorisation de la PUI, mettre en relation des établissements (i.e. l'ARS peut orienter le futur donneur d'ordre vers un ES en capacité de produire et envoyer des courriers aux deux directeurs d'établissements pour faciliter le début du projet) et enfin suivre de « loin », au cas par cas, les ES.

e) *De quels leviers dispose l'ARS ?*

Les principaux leviers s'inscrivent dans le cadre des échanges lors des inspections, de leurs suites et des instructions des demandes d'autorisation. L'ARS peut, sur les arguments des constats décrits dans ces documents, orienter l'établissement vers la mutualisation d'activités.

L'ARS a aussi de nombreux autres temps d'échanges avec les ES lors des instructions des autorisations de soins, de la contractualisation, du suivi de certification HAS, etc. Chacun peut être l'occasion d'inciter à la mutualisation.

L'ARS est la tutelle des ES publics. A ce titre, elle exerce un pouvoir de contrôle sur le fonctionnement et le financement des établissements publics de santé. Leur état des prévisions de recettes et de dépenses (EPRD) doit être approuvé par l'ARS.

Dans cette même logique, les directeurs d'ES publics sont évalués annuellement par le DG ARS.

L'organisation commune des activités pharmaceutiques des GHT et la mise en œuvre des projets médicaux partagés seront autant de temps d'échange et de suivi des ARS. En s'appuyant sur un état des lieux, l'ARS peut définir, dans une politique régionale assortie d'objectifs cibles, le socle des attendus en termes de coopérations sur les activités pharmaceutiques. Elle peut ainsi fixer un guide pour les travaux des établissements membres des GHT.

Enfin, l'ARS peut faire appel à des prestataires pour accompagner les ES dans leur démarche de mutualisation.

f) *Facteurs à prendre en compte par l'ARS dans ses orientations de coopération*

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte :

- La connaissance de coopérations abouties sur la région

L'ARS peut s'appuyer sur une expérience réussie entre plusieurs établissements pour inciter deux autres à coopérer. Cela aide souvent à lever le frein du « ce n'est pas réaliste ».

- La connaissance de la réalité de son territoire

En effet, la densité de population, le réseau de transport, la géographie, le climat... sont autant de facteurs à prendre en compte lorsqu'une coopération est envisagée.

- Les autres autorités décisionnaires sur un territoire

Si le gain d'efficience, de qualité et de sécurisation sont évidents lors d'une coopération entre une PUI et un établissement sans PUI, elle met en cause l'équilibre local en termes d'emploi, d'économie, etc.

- La sécurisation du processus par des conventions de repli pour le sous-traitant
C'est une préconisation de la HAS pour la certification des ES. Hormis sous l'angle de l'obligation de continuité des soins, ce n'est pas pour autant opposable aux établissements. Si l'établissement prestataire rencontrait des difficultés pour honorer sa production pour le donneur d'ordre, il faut que celui-ci puisse mettre en œuvre un circuit de secours. Par exemple, le transport pourrait être impossible en cas d'intempérie majeure (chute importante de neige...), de grève des routiers, etc.

C) Perspectives

La fréquence de renouvellement d'autorisation des activités à risques ouvrira aux ARS la possibilité d'influer, si nécessaire, sur leur organisation régionale.

Auparavant, les activités obligatoires des PUI étaient liées à la création des PUI. Les activités optionnelles - telles que la radiopharmacie ou la stérilisation de DM - étaient soumises à autorisation de l'ARS. Parfois, l'ARS autorisait l'ES pour un an ; à la suite d'une enquête, l'autorisation était renouvelée pour 5 ans, puis de façon illimitée.

Dorénavant, toutes les autorisations des activités à risques seront données pour une période maximale de cinq ans. Ainsi, à cette fréquence :

- Les établissements devront faire un point de l'activité autorisée, notamment sur les moyens alloués à son bon fonctionnement ;
- Un dialogue sera entamé avec l'ARS autour de cette activité ;
- Les ARS auront l'opportunité de faire des enquêtes, hors inspection, sur sites afin de s'assurer des conditions de réalisation (personnels, locaux, équipements, etc.).

Les ARS auront donc la possibilité d'avoir une connaissance plus fine de la réalité de l'offre en activité sur la région, en termes de qualité et volumétrie produite.

Mais ce nouveau mode de fonctionnement va engendrer un surplus d'activités pour les ARS, en particulier si la périodicité de demandes des autorisations et de leur renouvellement n'est pas lissée sur l'année.

2.3 Discussion et perspectives

Il est possible d'extrapoler les retours d'expériences de sous-traitance des activités de préparation de médicaments anticancéreux et de préparation des NP aux autres activités à risques des PUI et aux autres modes de mutualisation.

En effet, les entretiens conduits pour ce mémoire portaient sur des expériences d'activités de préparation de médicaments anticancéreux et les préparations de nutrition parentérale. Cependant, lors des échanges, tant avec les PHISP qu'avec les pharmaciens des ES, les interlocuteurs élargissaient rapidement le champ des activités, notamment sur des exemples de sous-traitances de stérilisation, pour lesquelles une régulation naturelle s'est produite.

L'analyse des matrices SWOT établies pour les établissements de santé (cf. *supra*) met en évidence que les enjeux en termes de ressources humaines, de capacité de production, de moyens financiers et matériels sont applicables à toutes les activités à risques des PUI. Les points clés de réussite des mutualisations entre établissements de santé sont aussi des éléments génériques.

De plus, Le schéma du processus de préparations stériles en sous-traitance entre établissements de santé (figure 2 *supra*) peut être dupliqué à d'autres activités à risques des PUI. Les mêmes points de sécurisation seront alors identifiés. Les différentes

contraintes réglementaires, médico-économiques et techniques seront à adapter à l'activité concernée.

Les pharmaciens des établissements de santé et les PHISP en ARS entendus s'accordent à dire que les ARS ont un rôle prépondérant à jouer dans l'organisation des activités à risques des PUI afin de gagner en efficacité, en qualité et en sécurisation.

A la question « quel accompagnement mettre en place pour une organisation régionale des activités à risques des PUI ? », les pistes apportées par ce mémoire sont les suivantes :

L'organisation régionale s'entend comme une optimisation des ressources aux besoins à l'échelle de la région, d'un territoire de santé ou d'un établissement de santé selon le cas.

Pour ce faire, il convient de dégager une **vision commune** entre les établissements et l'ARS sur ce que devrait être l'organisation optimale en région et faire ainsi converger les objectifs des différentes parties prenantes.

En matière d'activités pharmaceutiques, les ressources sont à la décision des ES. L'ARS a connaissance des besoins par son cadre d'orientation stratégique et le schéma régional de santé (pour les activités de soins), par des diagnostics de territoire, par l'instruction des demandes d'autorisation et le suivi de l'établissement au quotidien. Il est envisageable de partager ces états des lieux avec les établissements concernés et d'engager des travaux communs d'écriture d'un politique régionale qui fixerait des objectifs cibles communs. Les travaux menés entre établissements se feraient ensuite dans le respect de ces objectifs, sous le suivi de plus ou moins près de l'ARS. Bien que chronophage, cette méthodologie a par le passé fait les preuves de son efficacité. Ce mode opératoire pourrait notamment être utile dans le suivi des mises en place des GHT.

Dans cette proposition, l'ARS se placerait dans un rôle de **force de propositions d'harmonisation**.

A une moindre échelle, lorsque les mutualisations s'envisagent au cas par cas, l'ARS peut se placer dans un **rôle d'incitation**. Lorsque la situation d'un établissement semble le demander, l'ARS peut, par sa connaissance des freins et leviers de la décision de sous-traitance, adapter son discours auprès des établissements de santé afin de mettre en évidence le gagnant-gagnant apporté par la mutualisation.

L'ARS peut aussi faire le choix d'éditer des guides et de mettre à disposition des outils pour **faciliter** les projets de mutualisation.

Au sein des ARS, **les PHISP**, de par leurs compétences techniques et leur connaissance des établissements, sont des personnes ressources idéales pour l'accompagnement de mutualisation des activités pharmaceutiques. Il est important que les différents interlocuteurs des ES (PHISP, chargés de suivi financier, d'autorisations de soins, de suivi des certifications, etc.) se concertent afin d'avoir tous la même vision de l'établissement, des enjeux sur son territoire et puisse parler d'une même voix.

Ces questions seront au cœur des **suivis de mise en place des GHT**. Les projets médicaux vont s'affiner, la réorganisation des activités de soins va s'envisager, entraînant avec elle des réflexions sur l'organisation des activités pharmaceutiques.

Toutefois, il est important de réfléchir, en fonction des caractéristiques de chaque GHT (géographique, etc.), à la balance bénéfice-risque d'une hypercentralisation des activités. En effet, il peut être préjudiciable de créer une situation monopolistique sur un territoire.

Conclusion

L'ARS est au cœur de ses missions lorsqu'elle se place dans un rôle d'accompagnement de l'organisation régionale des activités à risques des PUI. Les mutualisations de celles-ci sont à l'origine de gain d'efficacité, de qualité produite et de sécurisation de la production. Toutefois, une hypercentralisation peut inverser le rapport bénéfice risque. Il peut être opportun d'avoir une réflexion sur la taille optimale de mutualisation au regard des caractéristiques des territoires considérés.

Par la mise en œuvre des GHT, le paysage de l'offre en activités pharmaceutiques devrait beaucoup changer au cours des prochaines années. Un diagnostic de territoire et une politique régionale des activités pharmaceutiques, partagés avec les établissements de santé, pourraient être des leviers d'accompagnement efficaces de ces changements.

Les pharmaciens inspecteurs de santé publique seront, au sein de chaque ARS, des personnes ressources pertinentes dans la conduite d'accompagnement de ces changements. L'efficacité et la sécurisation des pratiques sont au cœur des nouvelles missions confiées aux PHISP depuis la loi HPST, parmi lesquelles s'inscrit l'accompagnement des établissements.

Bibliographie

- [1]Ministère des affaires sociales et de la santé. Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur (JORF n°0292 du 16 décembre 2016) 2016. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033616688> (accessed November 1, 2017).
- [2]Présidence de la République. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur (JORF n°0292 du 16 décembre 2016) 2016. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033616692&categorieLien=id> (accessed November 1, 2017).
- [3]Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation à l'hôpital (projet - 15 juillet 2002) 2002. <http://www.hosmat.fr/hosmat/bonnes-pratiques/pharmacie-hospitaliere/guide-preparation-hopital.pdf> (accessed November 1, 2017).
- [4]Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation (3 décembre 2007) 2007. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf (accessed November 1, 2017).
- [5]Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Décret n° 2014-1367 du 14 novembre 2014 relatif à l'exécution et à la sous-traitance des préparations magistrales et officinales (JORF n°0265 du 16 novembre 2014) 2014. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029762609&categorieLien=id> (accessed November 1, 2017).
- [6]Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Arrêté du 14 novembre 2014 fixant la liste des préparations pouvant présenter un risque pour la santé mentionnées à l'article L. 5125-1-1 du code de la santé publique (JORF n°0265 du 16 novembre 2014) 2014. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029762675&categorieLien=id> (accessed November 1, 2017).
- [7]Ministère des affaires sociales et de la santé. Pharmacies à usage intérieur - Compte rendu du Conseil des ministres du 14 décembre 2016 2016. <http://www.gouvernement.fr/conseil-des-ministres/2016-12-14/pharmacies-a-usage-interieur> (accessed November 1, 2017).
- [8]Ministère des solidarités, de la santé et de la famille. Arrêté du 20 décembre 2004 fixant les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 du code de la santé publique (JORF n°298 du 23 décembre 2004) 2004. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2004/12/20/SANP0424326A/jo> (accessed November 1, 2017).
- [9]Desmaris P. Optimisation du fonctionnement d'une unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques : complémentarité PSM-Isolateur. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université Claude Bernard - Lyon 1, 2015.
- [10]Cecchi-Tenerini R, Pierrat C, Vanneste A, Leblond C. Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique. Rapport définitif IGAS (Janvier 2015) 2015. <http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-168R.pdf> (accessed November 1, 2017).
- [11]Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. 1ère édition Juin 2001 2001. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/014000475.pdf> (accessed November 1, 2017).
- [12]Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Guide des bonnes pratiques de fabrication. Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016 2017.

- ansm.sante.fr/content/download/108495/1374645/version/1/file/Guide-BPF-Aout2017.pdf (accessed November 1, 2017).
- [13]Ministère de la santé et des sports. Loi n° 2009-1646 du 24 décembre 2009 de financement de la sécurité sociale pour 2010 (JORF n°0300 du 27 décembre 2009) 2009.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000021528998> (accessed November 1, 2017).
- [14]Ordre national des pharmaciens. Référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de pharmacie à usage intérieur (Janvier 2015) 2015. about:blank (accessed November 1, 2017).
- [15]Locher F. Pharmacie et pharmacien d'établissement de santé. Droit Pharm., vol. 70, Lexis Nexis/Juris Classeurs; 2015.
- [16]ANAP. Les coopérations territoriales en pharmacie à usage intérieur. Retour d'expériences (Mai 2017) 2017.
http://www.anap.fr/fileadmin/user_upload/outils_et_publications/Publications/Developper_une_approche_territoriale/Cooperation_des_etablissements/Cooperations_territoriales_PUI/Cooperations_territoriales_PUI_REX.PDF (accessed November 1, 2017).
- [17]Maaliki E, Laforest-Bruneaux A. Ordonnance PUI. EHESP - Stage Statutaire PHISP 2017.
- [18]Jeune L. Ordonnance PUI: quelles avancées pour les GHT et les coopérations? - Blog du Cabinet houdart (publié le 22 décembre 2016) 2016.
<http://www.houdart.org/blog/ordonnance-pui-avancees-ght-cooperations/> (accessed November 1, 2017).
- [19]Sémély D. Pharmacie hospitalière et territorialité en Midi-Pyrénées: Projet de coopération en pharmacotechnie. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de Limoges, 2016.
- [20]Société Française de Pharmacie Clinique, GERPAC. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations - Edition 2013 2013.
http://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_de_stabilite_vf_avril2013.pdf (accessed November 1, 2017).
- [21]Société française de pharmacie oncologique. Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique. Recommandations SFPO (édition n°1 - octobre 2012) 2012.
https://sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Recommandations_vf_hmPDFCreator.pdf (accessed November 1, 2017).
- [22]Ministère de la santé et des solidarités. Arrêté du 29 mars 2007 fixant les seuils d'activité minimale annuelle applicables à l'activité de soins de traitement du cancer (JORF n°76 du 30 mars 2007) 2007.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000274638> (accessed November 1, 2017).
- [23]Institut national du cancer. Critères d'agrément pour la pratique de la chimiothérapie adoptés par le CA de l'INCa le 17 décembre 2007 2007. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/Les-autorisations-de-traitement-du-cancer#toc-les-crit-res-d-agr-ment-par-pratique-th-rapeutique> (accessed November 1, 2017).
- [24]Galy G, Bauler S, Buchi M, Pirot F, Pivot C. Coût de fonctionnement d'une unité de reconstitution des cytotoxiques: estimation des besoins en personnel et équipements et estimation du coût moyen d'une préparation selon le niveau de production et d'exigences. Bull Cancer (Paris) 2011;98:1153-63. doi:10.1684/bdc.2011.1451.
- [25]ARS Ile-de-France. Guide pour la sous-traitance de la préparation des médicaments anticancéreux stériles 2015.
<https://www.iledefrance.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-01/Guide-Mise-en-place-sous-traitance-medicaments-anticancereux.pdf> (accessed November 1, 2017).
- [26]Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les préparations hospitalières 2017. <http://ansm.sante.fr/Activites/Preparations->

hospitalieres-magistrales-et-officinales/Les-preparations-hospitalieres/(offset)/1
(accessed November 1, 2017).

- [27]Ministère de la santé et des sports. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (JORF n°0167 du 22 juillet 2009) 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id> (accessed November 1, 2017).
- [28]Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Instruction DGOS/PF2/DGS/PP2 n° 2015-360 du 15 décembre 2015 relative à l'organisation de la mise en œuvre du diagnostic de territoire relatif aux pratiques de préparation des poches de nutrition parentérale 2015. http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/16-01/ste_20160001_0000_0067.pdf (accessed November 1, 2017).
- [29]Huon J-F, Laforest-Bruneaux A, Gueudin C, Godinot V, Bouley M, Pige D. Préparation des anticancéreux injectables en Île-de-France. *Gest Hosp* 2013:487–91.

Liste des annexes

- Annexe 1 :** Liste des personnes rencontrées ou interrogées
- Annexe 2 :** Thèmes abordés avec les pharmaciens inspecteurs de santé publique lors des entretiens
- Annexe 3 :** Questionnaire à visée des établissements de santé

ANNEXE 1 – LISTE DES PERSONNES RENCONTREES OU INTERROGEEES

Structures	Personnes rencontrées ou interrogées	Date
ARS Hauts-de-France	PHISP – responsable de cellule	
DGS	PHISP	
CH de Valenciennes	Pharmacien Vice-Président de CME Responsable service médicaments	30/08/2017
CH de Valenciennes	Pharmacien Responsable service UCPS - PUI	30/08/2017
ARS Ile de France	PHISP	19/09/2017
ARS Bretagne	PHISP	25/09/2017
ARS Bourgogne Franche Comté	PHISP	20/09/2017
CH de Lens	Pharmacien	22/09/2017
ARS Hauts-de-France	Sous-directeur à la performance, DOS	20/10/2017

Introduction du sujet de mémoire.

QUOI : QUELLE THÉMATIQUE TRAVAILLER ? POURQUOI LES UPC A CE MOMENT LÀ ?

Quel niveau de précision avez-vous dans la connaissance des activités des PUI que vous suivez ?

- Des activités à risque autorisées ?
- De leur activité de sous-traitance ?
- De leur activité de donneur d'ordre ?
- De leurs volumes d'activité : total / pour son compte/ pour d'autres ?
- De leur capacité résiduelle de production ?
- Du niveau d'équipement et matériels ?

Sur une échelle de 1 à 5 (1 étant le maximum), quelle est selon vous :

L'utilité d'avoir une connaissance fine des activités :

L'utilité d'avoir une connaissance cartographique :

L'utilité d'avoir une connaissance des PUI sous-traitantes :

L'utilité d'avoir une connaissance des PUI donneuses d'ordre à d'autres PUI :

L'utilité d'avoir une connaissance des PUI donneuses d'ordre à des Ets Pharma :

Dans les accompagnements que vous ou votre service a mené, comment s'est fait le choix de la thématique, de l'activité à travailler ?

C'était le bon moment car :

- Pour l'établissement : Demande de modification de l'autorisation : locaux, équipements... ?
- Pour l'ARS : demande d'état des lieux par la DGS/DGOS, autre ?

QUI : A L'INITIATIVE de ? Qui inclure ?

A l'initiative des établissements et validée par l'ARS ou si elle relevait de la demande initiale de l'ARS

Quels établissements inclure ?

- Choix du territoire / taille critique du territoire ?
- ES publics/privés ?
- Donneurs d'ordre / sous-traitants ?

QUI décide ou propose du mode de coopération ? qui a le dernier mot sur les modalités de coopérations ?

Qui décide de coopérer ou non ? L'ARS a quelle place : incitation ? obligation ?

L'établissement peut-il refuser ? jusqu'où ?

Quelles marges de négociation de part et d'autre ? entre les 2 ES ? et avec l'ARS ?

OÙ

Notion de taille critique de territoire

QUAND ?

Lors de l'instruction d'une demande d'autorisation ?

Lors de l'instruction d'une demande de renouvellement d'autorisation ?

Lors d'une déclaration de réalisation de préparation à titre exceptionnel ?

A la demande d'un établissement de santé ?

ANNEXE 3 – QUESTIONNAIRE À VISEE DES ETABLISSEMENTS DE SANTE

Nb : Le même questionnaire a servi à l'entretien avec l'établissement sous-traitant., en remplaçant dans le texte « donneur d'ordre » par « prestataire ».

Ce questionnaire est libre de tout commentaire, toute suggestion, toutes vos réponses. Il a pour ambition de pouvoir dresser le profil des attentes et motivations d'une PUI donneuse d'ordre au sein d'une convention de sous-traitance ; mon but étant de pouvoir comprendre les motivations des établissements parties à ces conventions afin de déterminer les différents rôles d'accompagnement que l'ARS peut exercer auprès d'eux. Je vous remercie de l'attention que vous allez porter à ce questionnaire et du temps que vous passerez à y répondre.

Très cordialement,

*Daphné Décaudin
daphne.decaudin@eleve.ehesp.fr*

1 /Présentation générale :

Votre établissement est-il donneur d'ordre pour :

	La nutrition parentérale	La préparation de chimiothérapies
Vous êtes un établissement donneur d'ordre ?	Oui / Non	Oui / Non
Etablissement prestataire	Oui / Non	Oui / Non
Date de la convention	Oui / Non	Oui / Non
Durée de la convention	Oui / Non	Oui / Non
Volumétrie sous traitée (nb poches/ an)	Oui / Non	Oui / Non
Cout à la poche		

2/ La sous-traitance

En ce qui concerne votre décision de sous-traiter l'activité de ... :

2-1 /Pourquoi sous-traiter ?

Je vous liste les grands domaines de contraintes et quelques exemples, merci de bien vouloir compléter et commenter.

Cela recoupe les éléments dont vous avez pris compte dans vos études d'opportunité et de faisabilité. Vous pouvez aussi compléter vos commentaires de tout document PDF.

- Au niveau réglementaire :
 - o Obligation de centraliser à la PUI et interdiction de produire dans les services
 - o Autres :
- Respect des BPP :
 - o Locaux conformes ? (contrôle de l'air, ...)
 - o Equipements adaptés ? (ZAC, PSM...)
 - o Personnels ? (formés, habilités, maintien en compétence...)
 - o Système d'information (logiciel de prescription, connexion à la pharmacie...)
 - o Laboratoire de contrôle (même items)
- Contraintes économiques :
 - o Obsolescence du matériel et coût de remise à niveau
 - o Coût de renouvellement des équipements
 - o Coût de la création de la ligne de production et de contrôle
 - o Coût de la formation, du maintien en compétence du personnel formé
 - o Autres...
- Contraintes techniques :
 - o Habilitation des personnels
 - o Autres
- Autres :
 - o Solution intermédiaire (en attente de la construction de vos propres lignes de production et de contrôle)

Pouvez-vous, par l'attribution d'un numéro, classer les critères par importance (1= le critère le plus important, le chiffre augmente avec la baisse du poids du critère)

Y a-t-il d'autres points incontournables à étudier lorsque vous étudiez la possibilité de devenir sous-traitant ?

2-2/ A qui sous-traiter ?

Comment avez-vous fait le choix de la PUI sous-traitante ?

- Par appel d'offre ?
- Par connaissance des possibilités de sous-traitance régionale ?
 - o Que vous avez par votre réseau
 - o Que vous avez par échange avec votre ARS
 - o Autres ?
- En favorisant des établissements qui sont déjà des partenaires sur d'autres activités ?
- Quel a été l'implication de votre pharmacien dans ce choix ?
- Combien de dossiers avez-vous étudiés ?
- Aviez-vous déjà travaillé avec cette PUI sur d'autres sujets ?

2-3/ la détermination des conditions de sous-traitance et la rédaction de la convention

Comment avez-vous envisagé puis sécurisé la coopération avec la PUI sous-traitante ?

- En décrivant le nouveau processus de préparation : de la prescription par vos médecins jusqu'à l'administration à vos patients, en définissant le rôle et les responsabilités des deux parties à chaque étape ?

- En vous inspirant de conventions précédentes ?
- Autre ?

Qui a été impliqué dans ces discussions ?

- o Au sein de votre établissement :
- o Au sein de l'établissement sous-traitant ?

Quelle a été l'implication de vos directions ?

Quel a été le niveau d'implication des pharmaciens dans ces discussions :

- o Pharmacien de votre établissement ?
- o Pharmacien de l'établissement sous-traitant ?

2-4/ le suivi de la sous-traitance

Avez-vous réalisé des audits de votre sous- traitant ? si oui, quand et à quelle fréquence ?
Le faites-vous habituellement dans vos autres conventions de sous-traitance ?

Avez-vous envisagé une réunion de revue de convention avec votre sous-traitant ?
Le faites-vous habituellement dans vos autres conventions de sous-traitance ?

3- De façon plus macro, pour un établissement donneur d'ordre :

3-1/ Les conditions clé de réussite d'une sous-traitance entre PUI sont :

Je ne vous donne que quelques pistes/ exemples, merci de compléter selon votre expérience :

- Une bonne connaissance des deux établissements, des deux équipes...
- Un Système d'information inter-opérant,
- ...

3-2/ La matrice SWOT du donneur d'ordre

Merci de bien vouloir compléter, commenter...

FORCES	FAIBLESSES
OPPORTUNITES	MENACES

4- Rôle de l'ARS dans l'organisation des activités de certaines préparations stériles à risque nutrition parentérale et de chimiothérapies

Dans votre pratique, quels rôles votre ARS a-t-elle eu dans l'organisation de vos activités et vos choix de mutualisation avec d'autres PUI ? Quelles interactions avez-vous eu avec votre ARS ?

DECAUDIN

Daphné

Décembre 2017

PHARMACIEN INSPECTEUR DE SANTE PUBLIQUE
Promotion 2017

**Pistes d'accompagnement des PUI par les ARS
pour une organisation régionale
de leurs activités à risques**

Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, RENNES

Résumé :

L'ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur, dite « ordonnance PUI », prévoit de soumettre certaines de leurs activités, dites « à risques », à une autorisation d'une durée limitée à cinq ans. De plus, elle donne aux établissements de santé la possibilité d'organiser entre leurs pharmacies à usage intérieur, des coopérations, au titre de l'ensemble de leurs activités, dans un objectif d'efficience et de sécurité.

Ce mémoire s'attache d'abord à définir, dans l'attente du décret d'application, les activités des pharmacies à usage intérieur considérées comme à risque et à inventorier les possibilités de mutualisation de celles-ci. Il envisage ensuite les différentes contraintes réglementaires, médico-économiques et techniques inhérentes à leur exercice et met en évidence les contraintes spécifiques apportées par la mutualisation.

La seconde partie de ce travail vise à analyser les enjeux de telles mutualisations au travers de retours d'expériences. Elle pose tout d'abord les hypothèses et la méthodologie de notre analyse. Notre approche nous a conduit à analyser les enjeux des mutualisations pour les établissements de santé et pour les ARS, au travers de retours d'expériences de sous-traitance de préparations de médicaments anticancéreux et de préparations de nutrition parentérale. Elle apporte enfin des éléments de réponse à la question : « quel accompagnement mettre en place pour une organisation régionale des activités à risques ? »

Mots clés :

Pharmacie à usage à intérieur, activités à risques, mutualisation, coopération, sous-traitance

L'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires : ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.