



ENSP
ÉCOLE NATIONALE DE
LA SANTÉ PUBLIQUE

RENNES

Pharmacien Inspecteur de Santé Publique

Promotion 2004

**Aspects législatifs et réglementaires
de l'activité pharmaceutique dans les
associations de dialyse à domicile**

Coffi MEGNIGBETO

Remerciements

Je remercie ma femme et mes enfants pour l'aide qu'ils m'ont apporté tout au long de cette année.

Je remercie tous les pharmaciens et les infirmières qui m'ont fourni tous les renseignements sur l'organisation pratique de l'activité pharmaceutique dans leur établissement. Ces renseignements ont été d'une grande utilité pour moi.

Je remercie Monsieur Dominique Glattard, Pharmacien Inspecteur de Santé Publique, d'avoir accepté de relire ce mémoire. Tes pertinentes remarques me seront toujours utiles.

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
1 TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE TERMINALE PAR L'ÉPURATION EXTRA-RÉNALE.....	3
1.1 Physiologie et épidémiologie.....	3
1.2 Aspects techniques de la dialyse.....	3
1.2.1 L'hémodialyse.....	4
1.2.2 La dialyse péritonéale (DP).....	5
1.2.3 La production et le contrôle de l'eau pour hémodialyse.....	6
1.3 Aspects réglementaires.....	8
1.3.1 Statut juridique des établissements assurant le traitement de l'insuffisance rénale chronique par la pratique de la dialyse.....	8
1.3.2 Réglementation applicable à l'activité pharmaceutique	10
A) Présence d'une pharmacie à usage intérieur	10
B) Absence de pharmacie à usage intérieur.....	11
2 ORGANISATION DE L'ACTIVITÉ PHARMACEUTIQUE : ENQUÊTE DANS LES ASSOCIATIONS DE DIALYSE À DOMICILE	12
2.1 Méthodologie de l'enquête et recueil des données.....	12
2.2 Résultats de l'enquête	13
2.2.1 Renseignements administratifs.....	14
2.2.2 Gestion des médicaments et des dispositifs médicaux.....	14
2.2.3 Approvisionnement des unités de dialyse et des patients à domicile	15
2.2.4 Veille sanitaire et vigilances	17
2.2.5 Désinfection des dispositifs médicaux et gestion du risque infectieux.....	17
2.2.6 Contrôle de qualité de l'eau et aquavigilance.....	18
2.2.7 Gestion de la qualité.....	19
3 PROPOSITIONS EN VUE DE L'AMÉLIORATION DE L'ORGANISATION DE L'ACTIVITÉ PHARMACEUTIQUE	21
3.1 Contrôler et faire respecter la réglementation sur la dispensation des médicaments aux patients	21

3.1.1	Faire respecter les dispositions de l'article R. 5115-1 du code de la santé publique par les entreprises pharmaceutiques	22
3.1.2	Faire respecter les dispositions des articles R. 5104-15 et R. 5104-17 du code de la santé publique par les associations de dialyse à domicile	22
3.1.3	Responsabilité du pharmacien chargé de la gérance de la PUI.....	23
3.1.4	Contrôler le circuit du médicament dans les associations de dialyse à domicile sans pharmacie à usage intérieur	24
3.2	Aménager le cadre législatif et réglementaire pour faciliter la gestion des médicaments dans les associations de dialyse à domicile.....	25
3.2.1	Spécificité pharmaceutique dans les unités d'autodialyse et les unités de dialyse médicalisée.....	25
3.2.2	Définition d'une liste positive de médicaments révisable tous les ans	26
3.2.3	Suppression de la spécificité des PUI des associations de dialyse à domicile....	27
3.2.4	Adhésion des associations de dialyse à domicile à des groupements de coopération sanitaire	27
3.3	Assurer la gestion de la qualité relative à l'activité pharmaceutique	28
3.3.1	Assurer la sécurité relative à l'eau pour hémodialyse.....	28
3.3.2	Assurer la traçabilité des médicaments et des dispositifs médicaux pour mieux gérer les alertes sanitaires	29
3.3.3	Assurer de façon continue la formation des infirmières et des patients	30
	CONCLUSION	31
	Bibliographie	33
	Liste des annexes	I
	ANNEXE 1 : LISTE DES PERSONNES INTERROGÉES.....	3
	ANNEXE 2 : GUIDE D'ENTRETIEN POUR L'ENQUÊTE AUPRES DES ASSOCIATIONS DE DIALYSE A DOMICILE.....	4
	ANNEXE 3 : TEXTES LEGISLATIFS RELATIFS A LA CREATION D'UNE PHARMACIE A USAGE INTERIEUR PAR LES ASSOCIATIONS DE DIALYSE A DOMICILE.....	5
	ANNEXE 4 : TEXTES REGLEMENTAIRES RELATIFS A LA CREATION, A L'INSTALLATION ET AU FONCTIONNEMENT D'UNE PHARMACIE A USAGE INTERIEUR DANS LES ASSOCIATIONS DE DIALYSE A DOMICILE	8

ANNEXE 5: TEXTES REGLEMENTAIRES RELATIFS AUX DEFINITIONS ET AUX ACTIVITES DES ENTREPRISES ET DES ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES	10
--	-----------

Liste des sigles utilisés

ADAD	Association de dialyse à domicile
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ARH	Agence régionale de l'hospitalisation
CGRV	Comité de gestion ou de coordination des risques et vigilances
CLIN	Comité de lutte contre les infections nosocomiales
CLUD	Comité de lutte contre la douleur
COMEDIMS	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
CSP	Code de la Santé Publique
DDASS	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DMS	Dispositifs médicaux stériles
DPA	Dialyse péritonéale automatisée
DPCA	Dialyse péritonéale continue ambulatoire
HD	Hémodialyse conventionnelle
HDF	Hémodiafiltration
HDFL	Hémodiafiltration avec production en ligne
PHISP	Pharmacien Inspecteur de Santé Publique
PUI	Pharmacie à usage intérieur

INTRODUCTION

Les associations de dialyse à domicile assurent le traitement de patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale par l'épuration extra-rénale. Ce traitement est mis en œuvre d'emblée lorsque les reins ne sont plus en mesure d'assurer leurs rôles physiologiques. On dénombre plus de 30000 patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale en France, soit en moyenne 513 patients dialysés pour un million d'habitants¹. Soixante pour cent des patients sont des hommes. On estime l'incidence annuelle des patients dialysés à 4%.

L'épuration extra-rénale vise à éliminer du sang les substances provenant du catabolisme de l'alimentation ou du métabolisme des cellules. Il existe deux grandes techniques d'épuration extra-rénale, l'hémodialyse et la dialyse péritonéale et leurs variantes respectives. L'hémodialyse convient à tout âge et ne présente pas de contre-indications particulières. Lorsqu'elle n'est pas contre-indiquée, la dialyse péritonéale ne peut être poursuivie au-delà de 5 ans.

L'épuration extra-rénale est exercée selon quatre modalités, l'hémodialyse en centre, l'hémodialyse en unité de dialyse médicalisée (UDM), l'hémodialyse en unité d'autodialyse simple ou assistée (UAD), la dialyse à domicile par hémodialyse ou par dialyse péritonéale. On distingue plusieurs sites de dialyse : les unités de dialyse (UAD et UDM), le domicile du patient en dialyse à domicile et le centre de dialyse.

A côté des associations à but non lucratif, on trouve aussi des sociétés à action simplifiée gérant des services de dialyse à domicile. Tous ces organismes ont un statut d'établissement de santé privé. Dans le domaine sanitaire, ces deux types de structures suivent la même réglementation. En général, les associations de dialyse à domicile prennent en charge des patients en dialyse à domicile ou des patients en hémodialyse dans les UAD. Certaines associations disposent d'unités de dialyse médicalisées et ou de centres de dialyse.

Les associations de dialyse à domicile peuvent être autorisés par le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation, à créer, transférer ou supprimer une pharmacie à usage intérieur. Un régime juridique spécifique confirme cette autorisation pour les associations à but non lucratif gérant un service de dialyse à domicile. La loi prévoit aussi le fonctionnement des établissements de santé en l'absence de PUI. Aucun régime spécifique ne concerne les organismes de dialyse à domicile ne disposant pas d'une PUI.

L'activité pharmaceutique dans les associations de dialyse à domicile est caractérisée par une multiplicité des sites de dialyse (UAD, UDM, domicile des patients), l'impossibilité de

¹ Enquête CNAM – Dossier Presse

délivrer d'autres médicaments que ceux liés à la dialyse et le contrôle de l'eau pour hémodialyse selon les normes en vigueur.

Pour vérifier l'application de la réglementation relative à l'activité pharmaceutique, en présence ou en l'absence de PUI, des entretiens ont eu lieu avec des pharmaciens chargés de la gérance de PUI de centres de dialyse à domicile. Ces entretiens ont été orientés vers l'approvisionnement des sites de dialyse, la gestion des médicaments autres que ceux liés à la dialyse, le contrôle analytique de l'eau pour hémodialyse et la gestion de la qualité liée à l'activité pharmaceutique.

Ce travail aborde les différents aspects organisationnels de l'activité pharmaceutique dans les associations de dialyse à domicile en présence ou en l'absence de pharmacie à usage intérieur. L'adéquation entre l'activité pharmaceutique et les textes législatifs et réglementaires en vigueur a été étudiée. Des aménagements réglementaires ont été proposés.

1 TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE TERMINALE PAR L'ÉPURATION EXTRA-RÉNALE

1.1 Physiologie et épidémiologie

Les reins sont chargés du maintien de l'homéostasie de l'organisme (équilibre hydro-électrolytique et acido-basique), de l'élimination de déchets endogènes (urée, créatinine, bilirubine, hormones), et exogènes (toxines, médicaments et leurs métabolites), puis de la sécrétion de certaines hormones (la rénine, l'érythropoïétine, les prostaglandines, la kallikréine). Ils jouent également un rôle dans la néoglucogenèse et dans la transformation de la vitamine D par hydroxylation en sa forme active.

L'insuffisance rénale chronique se définit comme la perte irréversible des grandes fonctions du rein. Elle correspond à une destruction progressive et irrémédiable des néphrons. Elle apparaît lorsqu'il ne reste plus qu'un tiers des néphrons en état de marche. Lorsque l'insuffisance rénale devient majeure ou terminale, un traitement de suppléance est inévitable. Le traitement de choix est la transplantation rénale ; celle-ci nécessite la disponibilité du greffon et sa biocompatibilité. Dans l'attente de la transplantation rénale, les patients sont orientés vers l'épuration extra-rénale ou dialyse².

On dénombre plus de 30000 patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en France³ ; 60 % de ces patients sont des hommes. Les patients sont âgés de 1 an à 103 ans avec un âge moyen de 63 ans. Les disparités régionales montrent une concentration des patients dans les départements d'outre mer (2 fois la moyenne nationale) et dans le sud du pays (+ 17% par rapport à la moyenne nationale). L'incidence de l'épuration extra-rénale serait de 4% ; la mortalité étant en diminution, la prévalence serait en augmentation de 6% par an.

1.2 Aspects techniques de la dialyse

La dialyse vise à éliminer du sang les substances provenant du catabolisme de l'alimentation ou du métabolisme des cellules. Il existe deux grandes techniques de dialyse : l'hémodialyse (HD) et la dialyse péritonéale (DP) et leurs variantes respectives.

² Indication de l'épuration extra-rénale dans l'insuffisance rénale chronique terminale-Rapport ANAES 1996

³ Enquête CNAM, Dossier Presse, 2004

1.2.1 L'hémodialyse⁴

L'hémodialyse consiste à épurer le sang en le faisant circuler de manière extra-corporelle dans une membrane semi-perméable, le dialyseur, qui permet des échanges avec un liquide de dialyse, le dialysat. Ce circuit est maîtrisé par un appareil appelé générateur, dont la fonction est également de fabriquer le dialysat. Les éléments indispensables à l'hémodialyse sont : l'accès au sang du patient, le dialyseur et le dialysat⁵. L'accès au sang se fait le plus fréquemment par une voie d'abord artérioveineuse réalisée chirurgicalement et créant la communication d'une artère et d'une veine. Le dialysat, dont la composition est proche de celle du liquide extracellulaire, est préparé en continu par un générateur de dialyse à partir de l'eau pour hémodialyse et des solutions concentrées de dialyse.

Les échanges de solvant et de solutés au travers de la membrane sont soumis à deux principes physiques de base, la diffusion⁶ et la convection⁷. La diffusion est définie comme le transfert de soluté de manière passive selon un gradient de concentration du compartiment le plus concentré vers le moins concentré. La convection ou ultrafiltration (UF) est un phénomène actif de transfert de soluté et de solvant grâce à un gradient de pression. On distingue trois principales techniques d'hémodialyse :

- L'hémodialyse conventionnelle utilise essentiellement le processus de diffusion. Seules les différences de concentration des solutés de part et d'autre de la membrane, la surface, la nature et l'épaisseur de celle-ci, les débits respectifs du sang et du dialysat et la durée de la séance sont responsables de l'efficacité de la dialyse. Il s'agit de la technique la plus largement utilisée actuellement à raison, de trois séances hebdomadaires de 4 à 6 heures chacune.
- L' hémofiltration utilise exclusivement le transfert convectif. Le principe est basé sur l'UF du sang sous l'influence d'une pression hydrostatique élevée à travers une membrane semi-perméable à forte perméabilité hydraulique, donnant naissance à un

⁴ANAES. Evaluation de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration avec production en ligne du liquide de substitution ; ANAES ; 2001

⁵ Donadey A. et al. Equipements d'hémodialyse dans le traitement de l'épuration extrarénale

⁶ Pour maintenir la différence de concentration entre les deux milieux, il faut renouveler en continu le sang et le dialysat. On maximise le gradient de concentration en augmentant le flux sanguin et le flux du dialysat circulant à contre-courant.

⁷ Physiologiquement, l'UF correspond à l'étape glomérulaire du fonctionnement du néphron. L'utilisation de membranes à haute perméabilité impose un maîtreur d'UF générant un phénomène de rétrofiltration (passage à contre-courant du dialysat vers le sang).

ultrafiltrat de l'autre côté de la membrane⁸. Il n'y a pas d'utilisation de dialysat. La quantité importante d'ultrafiltrat (eau et électrolytes) perdu, doit être compensée par l'injection d'un liquide de substitution en tenant compte de la perte de poids souhaitée. Ce soluté de réinjection est une solution stérile tamponnée de composition proche de celle du plasma.

- L'hémodiafiltration (HDF) associe la diffusion de l'hémodialyse et l'ultrafiltration de l'hémofiltration. La technique d'HDF⁹ est censée procurer une épuration plus performante, un raccourcissement de la durée de la dialyse et une meilleure stabilité cardio-vasculaire¹⁰.

1.2.2 La dialyse péritonéale¹¹ (DP)

La dialyse péritonéale est une technique de dialyse endocorporelle utilisant le péritoine comme membrane permettant les échanges entre le sang et le liquide de dialyse. Le cathéter de DP, implanté chirurgicalement, constitue un accès permanent à la cavité péritonéale ; il permet d'infuser et de drainer le liquide de dialyse. Le péritoine pariétal est très vascularisé et joue un rôle prépondérant dans les échanges de dialyse péritonéale, bien que sa surface ne représente que 10 % de la surface péritonéale totale.

Les échanges entre le sang et le liquide de dialyse introduit dans la cavité péritonéale se font par diffusion ou par ultrafiltration. Les techniques de dialyse péritonéale se différencient par les caractéristiques des cycles (diurnes et nocturnes, courts et longs), et par les manipulations (automatiques ou non automatiques). On distingue trois variantes de dialyse péritonéale.

- La dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) est une technique entièrement manuelle caractérisée par des cycles longs. Le patient s'infuse une poche de liquide de dialyse, laisse le liquide dans la cavité péritonéale pendant un temps de diffusion prédéfini, puis il draine le liquide péritonéal dans une poche vide, avant d'infuser la

⁸ Palmier B et al. Epuration extrarénale veino-veineuse de l'adulte. Rappel des notions de base.

Legrain M, Rottembourg J. Les substituts de la fonction rénale. Orientation technique et logistique du traitement.

⁹ Kerr PB et al. Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration. A long-term longitudinal study.

¹⁰ Canaud B et al. Hemodiafiltration (HDF) avec production « en ligne » d'infusat au bicarbonate : 5 ans d'expérience clinique.

¹¹ C Floret et al. Les évolutions en dialyse péritonéale

poche suivante. Cette technique comporte en général quatre échanges quotidiens et permet d'obtenir une épuration extra-rénale continue.

- La dialyse péritonéale automatisée (DPA) est caractérisée par des échanges automatiques réalisés à l'aide d'un cycleur qui infuse et draine selon un programme prédéfini. Les échanges sont réalisés la nuit, et permettent ainsi une plus grande autonomie pour le patient pendant la journée.
- Les techniques mixtes utilisent à la fois des échanges nocturnes et diurnes, les échanges nocturnes étant automatisés et les échanges diurnes manuels ou automatisés.

Le plus souvent, la dialyse péritonéale continue ambulatoire ne peut pas être prolongée plus de 5 ans. Les complications péritonéales, une ultrafiltration ou une épuration insuffisante, et les infections chroniques et récidivantes de l'orifice ou du tunnel sous-cutané obligent à changer de technique. A l'inverse, l'hémodialyse peut être poursuivie de nombreuses années.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale peuvent être proposées comme traitement de première intention à tout insuffisant rénal chronique arrivant au stade terminal et n'ayant pas de contre-indications à la DP.

1.2.3 La production et le contrôle de l'eau pour hémodialyse

L'eau est une ressource importante dans le traitement par épuration extra-rénale. Chaque patient en utilise en moyenne 120 à 150 litres par séance et subit 3 séances par semaine. Le contact prolongé entre le sang du patient et le bain de dialyse, reconstituée à partir du mélange entre l'eau, la solution concentrée acide et le bicarbonate de sodium, nécessite une garantie de sécurité relative aux incidents ou accidents. L'eau pour hémodialyse est obtenue à partir de l'eau pour alimentation. Les qualités de celle-ci sont définies dans une directive¹² de la commission européenne. Cette eau subit des opérations de pré-traitement et de traitement qui contribuent à la production d'eau pour dilution des solutions concentrées d'hémodialyse. Selon la définition de la Pharmacopée Européenne, l'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse est obtenue à partir de l'eau potable par distillation, par osmose inverse, par échange d'ions ou par tout autre procédé

¹² Directive 98/83/CE du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinée à la consommation humaine

approprié. Les qualités physico-chimiques et microbiologiques requises pour cette eau sont répertoriées dans la Pharmacopée Européenne¹³.

Le pré-traitement facilite le traitement ultérieur de l'eau fournie par le distributeur. Cette eau subit d'abord une chloration pour diminuer la contamination bactérienne éventuelle puis une double filtration (Filtres de 10 microns et 5 microns) avant la phase d'adoucissement. L'adoucissement consiste à échanger les ions calcium et magnésium contre des ions sodium ; cette opération permet d'éviter la formation de carbonates de calcium et de magnésium dans le circuit de traitement. Le choix des résines échangeuses d'ions¹⁴ et le maintien de leur qualité doivent garantir l'efficacité des adoucisseurs.

L'eau est ensuite soumise à l'action d'un filtre à charbon actif afin de détruire le chlore, d'adsorber les matières organiques (dont les chloramines) et les pyrogènes, et de filtrer les particules et les colloïdes. Une filtration à l'aide d'un filtre de 1 micron et un éventuel traitement UV¹⁵ permet d'obtenir une eau pratiquement pure dénuée de particules, de chlore et de micro-organismes.

De nombreux procédés permettent d'obtenir l'eau pour dilution des solutions concentrées d'hémodialyse¹⁶. Le traitement le plus souvent utilisé est une double osmose inverse. L'osmose inverse permet la rétention par une membrane semi-perméable de nombreux composés présents dans l'eau (particules, colloïdes, ions, substances organiques dissoutes, endotoxines bactériennes et micro-organismes). La garantie de la pureté de l'eau osmosée nécessite une maintenance régulière des membranes des osmoseurs. L'eau osmosée subit ensuite une ultrafiltration (filtre à 0,2 micron) avant d'entrer dans la boucle de distribution vers les générateurs de dialyse.

Pour éviter toute dégradation des caractéristiques physico-chimiques et bactériologiques de l'eau, il faut éviter des bras morts dans la boucle et imposer une vitesse de circulation d'au moins 1 mètre par seconde, choisir des matériaux limitant la formation de biofilm¹⁷, et procéder régulièrement à la désinfection de la boucle, des générateurs de dialyse et des raccords boucle/générateurs.

¹³ Pharmacopée Européenne – Monographie 2002 :1167 « Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse » 4^e édition 2002 – addendum 2003.

¹⁴ La circulaire DGS/VS 4 n° 2000-166 du 28 mars 2000 relative aux produits et procédés de traitement des eaux destinées à la consommation humaine donne la liste des résines échangeuses d'ions agréées.

¹⁵ Circulaire DGS/PGE/1D n° 52 du 19 janvier 1987 relative à la désinfection des eaux destinées à la consommation humaine par les rayons ultraviolets

¹⁶ Petiot J., Prognon P. L'eau et son contrôle. In « Analyse pratique des médicaments ».

¹⁷ Le biofilm est un dépôt muqueux composé de micro-organismes (bactéries, levures, algues etc.) ; protégés contre l'action des désinfectants, ces micro-organismes sont quelquefois remis en circulation en cas de variation importante de la pression ou du débit dans le réseau.

Concernant l'eau produite dans les sites de dialyse, le pharmacien gérant doit en assurer le contrôle analytique. Le guide production d'eau pour hémodialyse annexé à la circulaire¹⁸ 2000-337 précise que ce contrôle est différent de la surveillance quotidienne de la production d'eau. Le contrôle pharmaceutique inclut le suivi des informations fournies par les dispositifs de mesure intégrés à la centrale de traitement d'eau, la définition d'une fréquence et d'un rythme de surveillance de différents paramètres, la tenue du cahier de bord, véritable outil de traçabilité de toute intervention sur l'installation de traitement d'eau (paramètres de fonctionnement, maintenance, modification de réglage, résultats d'analyse, constats divers), et enfin les conduites à tenir en cas de dysfonctionnement.

Les contrôles physicochimiques et microbiologiques sont effectués sous la responsabilité du pharmacien. Le rythme et fréquence des contrôles sont définis en prenant en compte le nombre de séances de dialyse effectuées. Le prélèvement constitue un facteur limitant de l'analyse ; l'échantillon prélevé doit être représentatif de l'eau utilisée ; les conditions et les points de prélèvement doivent faire l'objet de procédures écrites.

1.3 Aspects réglementaires

1.3.1 Statut juridique des établissements assurant le traitement de l'insuffisance rénale chronique par la pratique de la dialyse

Les structures et les activités de dialyse sont soumises au droit hospitalier commun et à certaines dispositions législatives et réglementaires spécifiques¹⁹. La notion d'établissement de santé a été créée par la loi du 31 juillet 1991 sur la réforme hospitalière. Un établissement de santé est une structure matérielle de soins et de prévention qui assure des missions définies légalement²⁰ et exercée, dans le respect d'un certain nombre de principes fondamentaux, par des personnes publiques ou privées. Les établissements de santé peuvent dispenser des soins de courte ou de longue durée, avec ou sans hébergement.

¹⁸ Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000-337 du 20 juin 2000 Relative à la diffusion d'un guide pour la production d'eau pour l'hémodialyse des patients insuffisants rénaux.

¹⁹ M. Cormier. Le statut juridique de la dialyse. Intervention à la conférence des présidents et directeurs d'association de dialyse ; Paris 2001.

²⁰ Articles L. 6111-1 et L.6111-2 du CSP

En tant qu'établissements de santé privés, les associations de dialyse à domicile sont soumises à la contractualisation²¹, à la planification hospitalière (carte sanitaire, indice de besoins, schéma régional d'organisation des soins), au droit des autorisations hospitalières, à l'obligation de lutte contre les infections nosocomiales, aux vigilances, à l'évaluation et à l'accréditation, et au respect des droits des patients.

Les associations de dialyse à domicile assurent la prise en charge des patients ayant une insuffisance rénale chronique en phase terminale en attente ou non de greffe, dans le but de procéder à des épurations extra-rénales régulières.

Cette activité de traitement est exercée selon quatre modalités²² :

1° Hémodialyse en centre

2° Hémodialyse en unité de dialyse médicalisée (UDM)

3° Hémodialyse en unité d'autodialyse simple ou assistée (UAD)

4° Dialyse à domicile par hémodialyse ou par dialyse péritonéale.

Les conditions techniques de fonctionnement des associations de dialyse vis à vis des quatre modes de prises en charge ont été décrites par voie réglementaire²³. Ces établissements de santé devront, à l'avenir, proposer au moins trois des quatre modalités de traitement. Ces modalités sont parfois regroupées en deux catégories : la dialyse hors centre et la dialyse en centre. La dialyse hors centre concerne les UAD et la dialyse à domicile par hémodialyse ou par dialyse péritonéale. La dialyse en centre regroupe l'hémodialyse en centre et l'hémodialyse en unité de dialyse médicalisée. Les associations de dialyse à domicile disposent généralement de plusieurs UAD et quelquefois d'une ou plusieurs UDM²⁴ ; elles prennent également en charge des patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale à domicile. Certaines associations de dialyse à domicile pratiquent également l'hémodialyse en centre.

Le régime juridique des autorisations d'installation et des autorisations d'équipement est en cours de modification. Une circulaire ministérielle²⁵ organise la période transitoire entre la publication des décrets et l'élaboration des prochains schémas régionaux d'organisation sanitaire (SROS).

²¹ Article L. 6114-3 du CSP

²² Décret n° 2002-1197 du 23 septembre 2002 relatif à l'activité de traitement de l'insuffisance rénale chronique par la pratique de l'épuration extrarénale.

²³ Décret n° 2002-1198 du 23 septembre 2002 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé qui exercent l'activité de traitement de l'insuffisance rénale chronique par la pratique de l'épuration extrarénale.

²⁴ Article D712-147 et Article D712-149 du CSP

²⁵ Circulaire DHOS/SDO N°2003-228 du 15/05/2003 relative à l'application des décrets N°2002-1197 et N°2002-1198.

1.3.2 Réglementation applicable à l'activité pharmaceutique

L'activité pharmaceutique dans les associations de dialyse est caractérisée par une multiplicité des sites de dialyse (dialyse en centre, UDM, UAD et patients à domicile), l'impossibilité de délivrer des médicaments pour des maladies intercurrentes et le contrôle analytique de l'eau pour hémodialyse selon les normes en vigueur. Les produits pharmaceutiques gérés par les PUI sont limités à ceux directement liés à la dialyse. Ces produits sont surtout des dispositifs médicaux stériles, des désinfectants et certains médicaments comme l'héparine, l'érythropoïétine, etc. Les médicaments pour soins urgents sont nécessaires dans les UDM. La mise en œuvre des activités pharmaceutiques dépend de la présence ou de l'absence d'une pharmacie à usage intérieur.

A) Présence d'une pharmacie à usage intérieur

Dans le cadre du régime de droit commun des établissements de santé, les associations de dialyse à domicile peuvent être autorisées, par le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation (ARH)²⁶ à créer, transférer ou supprimer une PUI²⁷. Un régime juridique spécifique confirme cette autorisation pour les associations à but non lucratif gérant un service de dialyse à domicile. La PUI est censée dispenser uniquement les médicaments, objets et produits directement liés à la dialyse²⁸. Par voie réglementaire, la durée minimale de présence du pharmacien gérant est fixée à cinq demi-journées, comme pour l'ensemble des établissements sanitaires disposant d'une PUI.

Les PUI doivent exercer trois missions principales²⁹, la gestion, l'approvisionnement et la dispensation des médicaments et des dispositifs médicaux stériles, la réalisation des préparations magistrales et la division des produits officinaux. Pour ces missions, les PUI doivent disposer de locaux, de moyens en personnel, de moyens en équipements et d'un système d'information leur permettant d'assurer l'ensemble des missions. L'acte de dispensation est assuré directement par le pharmacien ou sous son contrôle. Pour les

²⁶ Ordonnance du 4 septembre 2003

²⁷ Article L. 5126-1 et L. 5126-7 du CSP

²⁸ Article L. 5126-8 du CSP

²⁹ Article R. 5104-15 du CSP

médicaments contenant des substances vénéneuses, la dispensation doit se faire conformément à l'arrêté du 31 mars 1999³⁰.

B) Absence de pharmacie à usage intérieur

Selon la réglementation, un établissement de santé peut fonctionner sans PUI. Les modalités de mise en œuvre de l'activité pharmaceutique ont été prévues par la loi³¹.

En l'absence de PUI, les médicaments et les autres produits du monopole pharmaceutique destinés à des soins urgents peuvent être détenus et dispensés sous la responsabilité d'un médecin attaché à l'établissement de santé ou d'un pharmacien ayant passé une convention avec l'établissement.

La liste des médicaments pour soins urgents doit être établie par la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS) après avis du Conseil départemental de l'Ordre des médecins³². Les médicaments sont détenus sous la responsabilité d'un médecin dans une armoire fermée à clef.

Les médicaments de la réserve hospitalière peuvent être fournis par une entreprise pharmaceutique sur commande écrite du médecin ou du pharmacien ayant passé convention avec l'établissement³³ de santé. Pour son usage professionnel, le médecin peut également s'approvisionner auprès d'entreprises pharmaceutiques en spécialités utilisées en diagnostic médical, en anesthésie, en allergologie ou en spécialités antalgiques ou d'usage dentaire.

Les médicaments autres que ceux destinés à des soins urgents³⁴ peuvent être dispensés au sein de l'établissement par les pharmaciens d'officine et les préparateurs en pharmacie dans les conditions prévues pour la dispensation à domicile³⁵, sous réserve qu'ils aient fait l'objet d'une prescription médicale nominative et individuelle en ce qui concerne les stupéfiants et les médicaments contenant des substances vénéneuses³⁶.

³⁰ Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur

³¹ Article L. 5126-6 du CSP

³² Article R. 5203 du CSP

³³ (Article R. 5115-1-II – décret 98-955 du 27 octobre 1998)

³⁴ Article R. 5104-108 ; R. 5104-4 ; R. 5104-6 du CSP

³⁵ Article R. 5104-4 à R. 5104-6 du CSP

³⁶ Article R. 5194 du CSP

2 ORGANISATION DE L'ACTIVITÉ PHARMACEUTIQUE : ENQUÊTE DANS LES ASSOCIATIONS DE DIALYSE À DOMICILE

2.1 Méthodologie de l'enquête et recueil des données

Afin de comprendre l'organisation et la mise en œuvre de l'activité pharmaceutique dans les associations de dialyse à domicile (ADAD), j'ai d'abord procédé à une recherche documentaire sur les aspects techniques et réglementaires de l'épuration extra-rénale. Un guide d'entretien a été élaboré après la phase documentaire. Ce guide a été modifié à après une pré-enquête auprès de deux pharmaciens. La version définitive du guide d'entretien a été envoyée aux pharmaciens avant l'entretien et les données ont été recueillies au cours d'un entretien téléphonique.

La documentation technique m'a permis d'aborder l'ensemble des techniques de dialyse et les besoins pharmaceutiques associés à chaque technique. Les recherches sont surtout orientées vers les techniques de dialyse mises en œuvre dans les structures associatives. La documentation réglementaire a été orientée vers la nature juridique des associations de dialyse à domicile, la possibilité pour ces associations de disposer d'une PUI et la réglementation spécifique relative à l'activité pharmaceutique.

J'ai élaboré un guide d'entretien destiné aux directeurs, aux néphrologues et aux pharmaciens des associations de dialyse. Elle comportait 4 parties : les renseignements administratifs (nombre de sites, nombres de générateurs de dialyse, nombre annuel de séances, nombre de patients pris en charge, personnel présent dans le service), les activités pharmaceutiques (gestion des approvisionnements, approvisionnement des sites de dialyse, contrôle analytique de l'eau), la démarche qualité relative aux différents secteurs de l'activité pharmaceutique et des questions ouvertes sur l'organisation de l'activité pharmaceutique dans les unités de dialyse et au domicile du patient.

J'ai visité une unité de dialyse médicalisée au sein d'un établissement de santé. J'ai été reçu par le directeur, le néphrologue, le pharmacien, le cadre infirmier et le responsable assurance qualité. Mon séjour d'une durée de quatre heures a été consacrée d'une part, à la visite du service clinique où certains patients étaient en cours de traitement et à celle de la PUI où sont stockés les produits utilisés en dialyse et d'autre part, à l'entretien avec le pharmacien, le cadre infirmier et la responsable assurance qualité. Cet entretien a montré les limites de mon guide et l'absence de précision de certaines questions.

A la suite de ce recueil de données, j'ai profondément modifié le guide d'entretien. Certains renseignements administratifs ont été supprimés, les questions sur le rôle du

pharmacien dans le contrôle de l'eau ont été clarifiées, les questions sur l'organisation de l'activité pharmaceutique destinées aux directeurs ont été supprimées, celles destinées aux pharmaciens ont été complétées.

La version du guide d'entretien devant servir de support au recueil de données a été envoyée aux pharmaciens. Les pages jaunes de l'annuaire téléphonique³⁷ sur internet ont servi de support à la recherche des coordonnées téléphoniques des associations de dialyse à domicile. J'ai contacté vingt sites de dialyse par téléphone ; Dix huit sites de dialyse ont accepté l'envoi du guide d'entretien par voie postale ou par messagerie électronique. Les données ont été recueillies auprès de pharmaciens et d'infirmiers de 11 associations de dialyse à domicile ; une de ces associations ne dispose pas de PUI.

Les données ont été recueillies par téléphone sur rendez-vous téléphonique pour six³⁸ ADAD. Les entretiens ont duré 45 à 55 minutes. Pour cinq³⁹ d'entre eux, l'entretien a eu lieu lors d'une rencontre avec le pharmacien ; il a été suivi d'une visite de la PUI, sauf dans l'établissement ne disposant pas de PUI. Ces rencontres ont duré trois à quatre heures.

Suite à l'analyse des données recueillies auprès des pharmaciens des ADAD, j'ai pris contact par téléphone avec le service des ventes de trois entreprises pharmaceutiques. L'entretien a porté sur les conditions de commandes et de livraisons de produits aux ADAD, la gestion des alertes sanitaires, les retraits de lots, les rappels et les réclamations.

2.2 Résultats de l'enquête

La plupart des structures de dialyse à domicile gérées par des associations dispose d'une PUI. Généralement, les PUI sont sur le site de l'unité de dialyse médicalisée (UDM) ou celui de l'hémodialyse en centre. Dans trois ADAD ne pratiquant que de la dialyse hors centre, la PUI était sur le site d'une unité d'autodialyse. Quatre ADAD sur dix ont une PUI isolée de toute unité de dialyse. Les pharmaciens sont en charge de la gestion des médicaments et des dispositifs médicaux stériles, du contrôle de l'eau, de la pharmacovigilance et de la matériovigilance.

³⁷ <http://www.pagesjaunes.fr>

³⁸ ANIDER (Rouen) – ADP (Marseille) – ARCHETTE (Orléans) – AUB (Rennes) – CIRAD (Blois) DIALYSAIX (Marseille)

³⁹ AIDER (Montpellier) – AURA (Paris) - CA3D (Talence) – ECHO (Nantes) – EGS (Massy)

2.2.1 Renseignements administratifs

Le personnel de l'établissement de santé est essentiellement composé de néphrologues salariés ou vacataires, du ou des pharmaciens, des infirmières, des techniciens de dialyse, des aides soignantes et /ou des auxiliaires de dialyse. Certaines structures disposent d'un ingénieur biomédical. Pour la dialyse hors centre, il n'y a pas de personnel spécifiquement attribué.

Toutes les ADAD possèdent une commission médicale, un comité de lutte contre les infections nosocomiales⁴⁰ (CLIN). Certaines ADAD partagent le CLIN avec d'autres établissements de santé. La Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) est obligatoire pour tous les établissements de santé disposant d'un PUI⁴¹. Dans certaines ADAD, la COMEDIMS est en cours de création ; cette commission est fonctionnelle dans 80% des établissements. Les comités de lutte contre la douleur n'ont pas été créés dans tous les établissements ; trois ADAD sur dix en ont créé un.

2.2.2 Gestion des médicaments et des dispositifs médicaux

Lorsque l'association de dialyse à domicile possède une PUI, le pharmacien est en charge de la gestion des médicaments, des dispositifs médicaux stériles, et des désinfectants.

L'approvisionnement se fait auprès des établissements pharmaceutiques de distribution en gros (grossistes répartiteurs, dépositaires) ou auprès des exploitants.

Les besoins pharmaceutiques sont centralisés par le pharmacien qui assure la commande pour l'ensemble de l'établissement. Dans certaines ADAD, la commande est envoyée directement aux fournisseurs par les infirmières, sans l'aval du pharmacien.

Dans la plupart des ADAD, les pharmaciens ont mis en place des imprimés comportant la liste exhaustive des produits et objets nécessaires dans les unités de dialyse. Les infirmières commandent les produits nécessaires aux unités à une fréquence définie (mensuelle, bimensuelle ou hebdomadaire). Les livraisons sont faites à jour fixe. Le pharmacien valide la commande avant sa préparation. Les patients en dialyse à domicile disposent également d'une liste de produits et passent leur commande tous les mois.

En fonction du volume de la commande, des livraisons partielles ou totales sont effectuées dans les unités par la PUI. Le plus souvent, le transport des produits est confié à un sous-traitant.

⁴⁰ Décret N°99-1034 du 6 décembre 1999

Les inventaires sont trimestriels pour les médicaments et les dispositifs médicaux stériles (dialyseurs, EPO, ligne à sang, sérum physiologique, concentré de dialyse, etc.) et annuels pour les autres produits.

Dans certaines PUI, il a été mis en place une traçabilité des produits avec enregistrement des numéros de lot dans les unités de dialyse (UAD et UDM) ; le numéro de lot est alors enregistré dans le dossier du patient. Pour les patients à domicile, l'enregistrement des numéros de lots est fait avant la livraison des produits au patient.

Pour l'érythropoïétine (EPO), les unités de dialyse sont approvisionnées toutes les semaines de façon nominative ; un petit stock d'appoint est disponible en cas de changement de posologie lors de la consultation précédant la séance de dialyse. A domicile, les patients disposent d'un stock mensuel d'EPO. Les médicaments sont toujours administrés après une prescription médicale ; les livraisons d'EPO sont faites conformément à cette prescription. La traçabilité relative à l'EPO est rigoureuse. Tous les médicaments administrés aux patients font l'objet d'une prescription médicale figurant dans leur dossier.

Dans 80 % des cas, les pharmaciens m'ont déclaré l'absence de chariot d'urgence dans les UAD. Les médicaments de l'armoire à pharmacie sont destinés à une médication de confort. Lorsqu'il existe, le chariot d'urgence contient des antalgiques, de la ventoline, du spasfon, du valium, des antihistaminiques. Il y a très rarement des médicaments injectables dans ce chariot. En l'absence de médecins sur place, les urgences médicales dans les UAD relèvent du service d'aide médicale urgente (SAMU). Dans les UDM, le chariot d'urgence contient des médicaments de l'urgence cardiaque, de l'urgence respiratoire, des anticonvulsivants, des antalgiques, des corticoïdes et certains médicaments de confort.

Certaines PUI ont mis en place une traçabilité partielle sur les dispositifs médicaux stériles. Pour les pharmaciens, il serait souhaitable d'assurer la traçabilité manuelle par l'apposition d'une étiquette du produit dans le dossier du malade, cette étiquette portant le numéro de lot et la dénomination du produit utilisé.

2.2.3 Approvisionnement des unités de dialyse et des patients à domicile

Pour les livraisons dans les unités de dialyse et au domicile du patient, on distingue plusieurs pratiques.

⁴¹ Articles R. 5104-52 à R. 5104-56

- La totalité des produits commandés aux fournisseurs est adressée à la PUI ; les produits de chaque site de dialyse sont alors regroupés et livrés selon à une fréquence préalablement déterminée. Pour les patients en dialyse à domicile, la livraison est mensuelle ; ils reçoivent alors tous les produits commandés en une seule livraison.
- La PUI reçoit tous les médicaments (sauf les poches de DP) et les dispositifs médicaux stériles dont elle assure la livraison dans tous les sites (unités de dialyse et domicile du patient). Les poches de DP, les solutions concentrées pour l'hémodialyse, et les autres produits sont livrés directement dans les sites par les entreprises pharmaceutiques. Lorsque les livraisons sont faites dans les unités de dialyse, l'infirmière procède à une vérification externe de l'emballage à réception du colis, sous réserve de déballage. En cas d'anomalie visible, elle avertit le pharmacien en lui communiquant les numéros de commande et de livraison. En l'absence d'anomalie sur le conditionnement extérieur, les produits sont mis en quarantaine ; le contrôle pharmaceutique a lieu une fois par semaine lors du passage du pharmacien gérant. La procédure du contrôle pharmaceutique préalable à la mise en stock des médicaments et dispositifs médicaux n'est pas généralisée. Très souvent, les produits sont utilisés directement sans contrôle pharmaceutique préalable. Les patients dialysés à domicile contrôlent eux-mêmes les produits livrés. Une partie des produits est livrée par la PUI.
- Tous les produits commandés sont livrés dans les sites de dialyse. Il y a alors un contrôle infirmier dans les unités de dialyse et un contrôle personnel des patients en dialyse à domicile. Chaque fournisseur livre ses produits, ce qui oblige le patient à réceptionner les produits nécessaires pour la dialyse à différents moments de la journée ; quelquefois les livraisons sont étalées sur plusieurs jours. Cette troisième possibilité est celle utilisée par les ADAD sans PUI ; elle concerne également un très faible pourcentage d'associations disposant d'une PUI.

Les entreprises pharmaceutiques estiment que les livraisons directes dans les sites de dialyse représentent 50% des livraisons faites aux associations de dialyse. Elles ont affirmé que l'ensemble des commandes leur parvenait avec un tampon de la PUI ; ces commandes indiquent l'adresse de facturation et l'adresse de livraison.

2.2.4 Veille sanitaire et vigilances

Le pharmacien est en général responsable de la pharmacovigilance⁴² en liaison avec les néphrologues. Dans la majorité des associations, il a également en charge la matériovigilance⁴³ ; toutefois celle-ci est quelquefois confiée à un infirmier ou à un néphrologue. En cas de nécessité, les formulaires de pharmacovigilance sont remplis et envoyés au centre régional de pharmacovigilance. Pour la matériovigilance, les incidents et risques d'incidents sont adressés à l'AFSSAPS soit immédiatement, soit trimestriellement suivant la gravité du risque.

Les alertes sanitaires et la veille réglementaire constituent des domaines partagés entre néphrologue, pharmacien, responsable d'assurance qualité et cadre infirmier. Dans la majorité des associations, les alertes sanitaires sont centralisées à la PUI. Le pharmacien vérifie si l'établissement est concerné par les numéros de lots incriminés. Il prévient alors les unités et les patients concernés pour organiser la mise en quarantaine des produits. Ces produits sont alors retournés à la PUI.

Le responsable local d'hémovigilance (lorsqu'il en existe un) et le président du CLIN sont toujours des médecins. Aucune des ADAD enquêtées n'a encore désigné un responsable local de réactovigilance⁴⁴.

2.2.5 Désinfection des dispositifs médicaux et gestion du risque infectieux

Dans les unités de dialyse, la multiplication de gestes invasifs, la circulation extra corporelle, l'utilisation d'un générateur par plusieurs malades au cours de la même journée sont autant de facteurs favorisant l'exposition des patients et du personnel aux infections. L'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales est une mission de tous les établissements de santé⁴⁵. La désinfection doit être mise en œuvre au niveau des générateurs de dialyse, de l'installation de traitement d'eau et des raccords boucle/générateurs. Son efficacité est indissociable de la nature des désinfectants en tenant compte de la résistance des germes, du nettoyage ou d'un détartrage préalable, et de l'élimination d'un éventuel biofilm.

⁴² Article L. 5126-5 du CSP

⁴³ Articles R. 665-48 à R. 665-64 du CSP

⁴⁴ Articles R. 665-64-46 à R. 665-64-64 du CSP (Décret n° 2004-108 du 4 février 2004)

⁴⁵ Article L. 6111-1 du CSP

La PUI intervient dans cette activité en choisissant les désinfectants adaptés et en participant à l'élaboration ou la validation des procédures de désinfection. Les bonnes pratiques de désinfection des dispositifs médicaux constituent une référence dans le choix de désinfectants appropriés. Les procédures de désinfection doivent donc être validées sur le circuit de traitement d'eau, sur les générateurs et les raccords boucle/générateurs en situation réelle d'utilisation. Pour les installations de traitement d'eau, la désinfection est chimique, thermique ou thermo-chimique.

Pour les générateurs de dialyse⁴⁶, la désinfection est chimique, thermique ou thermo-chimique ; La plupart des ADAD, il existe des procédures opératoires écrites qui reprennent les instructions du fabricant. La phase de désinfection est suivie d'une phase de rinçage et du contrôle de traces de désinfectant résiduel.

La gestion des risques infectieux nécessite d'établir et de valider des procédures de maintenance, d'entretien, les rythmes de contrôle du circuit de production d'eau. Les risques infectieux sont liés à la contamination microbiologique du dialysat et à la transmission de maladies virales ou bactériologiques aux patients et au personnel.

2.2.6 Contrôle de qualité de l'eau et aquavigilance

Dans le cadre des recommandations pour la production d'eau pour la dialyse des patients insuffisants rénaux annexées à la circulaire⁴⁷ N°2000-337, le pharmacien est responsable de la qualité de l'eau conformément aux dispositions en vigueur et aux spécifications supplémentaires éventuelles du néphrologue.

Dans les établissements enquêtés, La responsabilité du contrôle analytique de l'eau incombe au pharmacien ; la production de l'eau pour hémodialyse est souvent confiée aux techniciens de dialyse. La qualité de l'eau produite dépend des installations de traitement d'eau et de leur entretien. Ceux-ci doivent prendre en compte la qualité de l'eau fournie par le distributeur. Le pharmacien coordonne le prélèvement de l'eau, la sous-traitance des analyses et l'interprétation des résultats. Le prélèvement est très souvent effectué par les techniciens de dialyse lors de leur passage dans les UAD et chez le patient ; quelquefois, dans les UAD, cette activité est confiée aux infirmières qui assurent la surveillance quotidienne des installations de traitement d'eau. Dans certains cas, le prélèvement est effectué soit par le pharmacien, soit par le laboratoire d'analyse dans le cadre de la sous-traitance globale des contrôles analytiques de l'eau. Il arrive que

⁴⁶ CSHPF - Désinfection des dispositifs médicaux – guide de bonnes pratiques ; 1998

⁴⁷ Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000-337 du 20 juin 2000 relative à la diffusion d'un guide pour la production d'eau pour l'hémodialyse des patients insuffisants rénaux

le patient soit lui-même chargé de faire le prélèvement de l'eau osmosée pour des analyses physico-chimiques.

Les contrôles analytiques sont presque toujours sous-traités. Ils sont de nature physico-chimique, microbiologique et endotoxinique. C'est le pharmacien qui choisit le laboratoire d'analyse de l'eau. Il appartient au pharmacien de déterminer la nature et la fréquence de la surveillance analytique de l'eau. Pour ce faire, la plupart des établissements ont élaboré des procédures ; la fréquence des analyses varie selon le nombre de séances de dialyse annuel.

Les prélèvements et les analyses mises en œuvre dans le cadre du contrôle analytique de l'eau, portent sur l'eau osmosée dans tous les établissements. Les points de prélèvement incluent toujours le départ de boucle et le retour de boucle. Certains établissements choisissent de faire uniquement des analyses complètes alors que d'autres associent les analyses partielles et les analyses complètes. Un établissement sur dix analyse l'eau adoucie et deux établissements sur dix analysent une fois par an l'eau de ville. Il faut préciser que l'analyse de l'eau du réseau de distribution publique réalisée par la compagnie des eaux est disponible auprès de la compagnie et de la DDASS. Lorsque les résultats des analyses faites sur l'eau osmosée ne sont conformes, les investigations portent d'abord sur la phase de prétraitement.

Des analyses physicochimiques, microbiologiques et endotoxiniques sont réalisées sur le dialysat de façon aléatoire pour chaque générateur. Dans la plupart des cas, le rythme de ce contrôle n'a pas fait l'objet d'une procédure écrite.

2.2.7 Gestion de la qualité

Dans une PUI, la gestion de la qualité est mentionnée dans le guide de bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. La mise en place d'une politique de qualité repose sur l'écriture des procédures relatives à l'ensemble des activités pharmaceutiques, leur validation et leur application.

Il y a une disparité importante dans ce domaine entre les ADAD. On trouve des établissements dans lesquels les procédures se résument à des modes opératoires et d'autres qui disposent d'une politique qualité avec de nombreuses procédures organisationnelles concernant l'activité pharmaceutique. De nombreux établissements en cours d'accréditation sont très impliqués dans l'élaboration de procédures.

Dans plusieurs associations, il y a un responsable assurance qualité (RAQ). Il participe à la validation des procédures ; cette validation est parfois confiée à un comité de pilotage dans le cadre de l'accréditation de l'établissement par l'ANAES. Le RAQ exerce souvent

d'autres fonctions au sein de l'établissement, néphrologue, directeur adjoint, cadre infirmier etc. Le rôle des acteurs est prépondérant dans la rédaction des procédures.

Les responsabilités des agents sont définies et mentionnées dans des fiches de postes. Le plus souvent, il n'existe pas de délégation explicite de responsabilité du pharmacien par rapport aux activités pharmaceutiques ; cette délégation existe entre le pharmacien et son adjoint, le cas échéant.

Dans le cadre de la gestion de la qualité, les procédures relatives aux différents secteurs de l'activité pharmaceutique existent dans quelques associations. Les procédures existantes dans tous les ADAD sont celles relatives à la désinfection des générateurs, des résines et des osmoseurs ; ces procédures concernent aussi bien la maintenance préventive, que la désinfection. Elles suivent généralement les recommandations des fabricants. Les maintenances préventives et curatives sont quelquefois confiées à des sous-traitants. Pour les générateurs, les procédures distinguent la désinfection entre deux séances de dialyse et celle réalisée en fin de journée. La procédure de prélèvement d'eau purifiée pour les contrôles analytiques a été formalisée et écrite dans l'ensemble des associations.

Qu'elles soient sous-traitées ou non, la maintenance des adoucisseurs et celle des osmoseurs sont faites suivant une procédure écrite dans l'ensemble des associations.

Il existe aussi dans tous les ADAD des procédures de gestion des alertes et des procédures de gestion des non-conformités.

La sous-traitance concerne plusieurs domaines d'activités ; elle concerne d'abord les contrôles analytiques de l'eau et quelquefois le transport des produits pharmaceutiques vers les unités de dialyse et au domicile du patient en dialyse à domicile, les maintenances des installations de traitement d'eau et parfois la maintenance des générateurs de dialyse. Aucun des pharmaciens ne fait des audits de ses sous-traitants.

3 PROPOSITIONS EN VUE DE L'AMÉLIORATION DE L'ORGANISATION DE L'ACTIVITÉ PHARMACEUTIQUE

L'activité des ADAD est très variable dans la mise en œuvre des différentes techniques de dialyse. Certaines techniques comme l'hémodiafiltration ne sont mises en œuvre qu'en centre de dialyse. La majorité des ADAD disposent d'unités de dialyse médicalisée, d'unités d'autodialyse et de patients en dialyse à domicile. Les besoins pharmaceutiques sont adaptés aux techniques de dialyse ; l'activité pharmaceutique s'avère très hétérogène suivant les structures dont disposent les ADAD. La livraison directe de médicaments aux patients par les entreprises pharmaceutiques est contraire à la réglementation actuellement en vigueur en France. Le statut des PUI des associations de dialyse à domicile et leur compétence limitée aux produits directement liée à la dialyse ne sont plus adaptés à l'évolution des activités de ces associations. Plusieurs solutions ont été proposées. L'évolution inévitable de la réglementation pourrait consister à définir une liste positive de médicaments gérables par les PUI des associations de dialyse. Avec la multiplicité des sites de dialyse, la mise en place de procédures écrites pour l'ensemble de l'activité pharmaceutique pourrait permettre d'assurer la continuité pharmaceutique et contribuer à la sécurité des patients.

3.1 Contrôler et faire respecter la réglementation sur la dispensation des médicaments aux patients

Les produits pharmaceutiques utilisés en dialyse sont des médicaments, des dispositifs médicaux stériles ou non stériles et des désinfectants. La réglementation relative aux médicaments distingue les entreprises pharmaceutiques, les pharmacies d'officine et les PUI des établissements sanitaires et médico-sociaux. Les entreprises pharmaceutiques définies à l'article R 5106 du code de la santé publique peuvent fabriquer, importer ou distribuer en gros des médicaments ; la réglementation les oblige à désigner un pharmacien responsable. Selon leurs activités, ces entreprises sont soumises au contrôle des pharmaciens inspecteurs de l'AFSSAPS ou à celui des pharmaciens inspecteurs de

santé publique (PHISP) de l'inspection régionale de la pharmacie dont elles dépendent. Ces entreprises ont un circuit de distribution également défini par voie réglementaire⁴⁸.

3.1.1 Faire respecter les dispositions de l'article R. 5115-1 du code de la santé publique par les entreprises pharmaceutiques

La distribution des médicaments ne peut être effectuée en dehors du réseau pharmaceutique. Ainsi les entreprises pharmaceutiques ne sont autorisées à livrer que des pharmacies d'officine, des PUI ou d'autres structures bien définies ; elle ne peuvent en aucun cas délivrer des médicaments à une personne physique pour son utilisation personnelle dans le cadre d'un traitement. Dans certaines conditions, la livraison de médicaments à des médecins pour leur usage professionnel est autorisée.

Il existe actuellement un double circuit de livraison pour les produits utilisés en dialyse. Il y a des livraisons directes aux unités de dialyse et au domicile du patient en dialyse à domicile, puis des livraisons globales aux PUI des ADAD. Ces livraisons portent sur les produits utilisés en hémodialyse ou en dialyse péritonéale. En hémodialyse, les concentrés acides et le bicarbonate de sodium ont changé de statut en 1998 ; ce ne sont plus des médicaments mais des dispositifs médicaux. La distribution directe de ces produits n'est pas contraire à la réglementation en vigueur. A l'inverse, les poches de DP ont gardé le statut de médicaments. Les entreprises pharmaceutiques ne sont pas autorisées à délivrer les poches de DP au patient. C'est une violation des dispositions réglementaires prévues à l'article R.5115-1 du CSP qui interdit toute délivrance au public par les entreprises pharmaceutiques de toute préparation stable décrite à la pharmacopée et préparée à l'avance par un établissement pharmaceutique. Ce double circuit de livraison concernerait environ 50% des livraisons faites par les entreprises pharmaceutiques dans les ADAD.

3.1.2 Faire respecter les dispositions des articles R. 5104-15 et R. 5104-17 du code de la santé publique par les associations de dialyse à domicile

Les livraisons directes seraient liées au manque d'infrastructures logistiques (locaux et transport) dans les ADAD. L'autorisation d'ouverture et le fonctionnement d'une PUI sont subordonnés à des conditions optimales d'installation. Conformément à l'article R. 5104-15 du CSP, les PUI disposent de locaux, de moyens en personnel, de moyens en

⁴⁸ Article R. 5115-1 du CSP

équipements et d'un système d'information leur permettant d'assurer l'ensemble de leurs missions ; l'une des trois missions obligatoires d'une PUI concerne la gestion, l'approvisionnement et la dispensation des médicaments⁴⁹.

De plus l'aménagement des locaux doit être adapté aux activités de la PUI au terme de l'article R5104-17 du CSP. Le non respect de ces dispositions réglementaires constatées par le PHISP pourrait entraîner un avis défavorable pour l'autorisation d'ouverture de la PUI ; pour une PUI dont le fonctionnement serait contraire à cette disposition, une action corrective peut être exigée par le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation.

3.1.3 Responsabilité du pharmacien chargé de la gérance de la PUI

Les livraisons directes n'exonèrent pas les pharmaciens de leur responsabilité envers les patients de l'association. Lorsque les ADAD disposent d'une PUI, les entreprises pharmaceutiques évoquent une délégation de responsabilité du pharmacien de la PUI vers le pharmacien responsable de l'entreprise pharmaceutique au sujet des livraisons directes. Mais il n'en est rien ; en effet, la délégation est définie comme une transmission d'activités ou de fonction à un personnel autorisé ; le pharmacien responsable de l'entreprise pharmaceutique n'exerçant pas son activité au sein de la PUI, il ne peut recevoir une quelconque délégation de la part du pharmacien chargé de la gérance de la PUI. Ce dernier est garant de la sécurité des produits médicamenteux et des dispositifs médicaux destinés aux patients de l'association.

Les livraisons directes privent les pharmaciens de l'acte de dispensation mentionnée à l'article R. 5048 du CSP. Même dans une pathologie chronique bien connue des patients, l'analyse pharmaceutique et les conseils de bon usage des médicaments doivent être permanents.

La gestion des alertes est rendue difficile par les livraisons directes. Entre la date de livraison et celle de réception de la facture par le pharmacien, la PUI ne connaît pas les numéros de lots des produits livrés dans les sites. Dans la plupart des ADAD, les alertes sont centralisées au niveau de la PUI, qui informe à son tour les différents sites de dialyse. Cette responsabilité revient au pharmacien de la PUI même si l'entreprise pharmaceutique décide d'informer de son côté tous les sites de livraison.

La gestion des retours de produits, des réclamations et les vérifications des livraisons nécessitent une formation des infirmières et des patients et une vigilance permanente de leur part. Pour les patients, les livraisons directes constituent une contrainte supplémentaire puisqu'elles peuvent s'étaler sur toute une journée ou quelquefois sur

⁴⁹ Article R.5104-15 du CSP

plusieurs jours. Contrairement à la livraison mensuelle unique de tout le nécessaire de dialyse par la PUI, les livraisons des entreprises pharmaceutiques se font par catégorie d'articles.

3.1.4 Contrôler le circuit du médicament dans les associations de dialyse à domicile sans pharmacie à usage intérieur

Les associations de dialyse n'ayant pas de PUI doivent fonctionner selon les dispositions réglementaires relatives à tout établissement de santé sans PUI. La responsabilité de l'activité pharmaceutique repose sur le néphrologue ou sur un pharmacien d'officine ayant passé une convention avec l'association. Dans un établissement de santé, la création d'une PUI est décidée par le directeur en fonction des besoins pharmaceutiques de l'établissement. Ces besoins n'étant pas définis par voie réglementaire, il appartient au directeur d'apprécier l'opportunité d'une telle création.

En l'absence de PUI, l'association peut disposer d'un stock de médicaments pour soins urgents dans une armoire fermée à clef sous la responsabilité d'un néphrologue. La liste de ces médicaments devrait être établie par la DDASS. Depuis la parution du décret⁵⁰, aucune DDASS n'a établi cette liste de médicaments. Cette liste est définie par le néphrologue et peut varier d'une association à l'autre. Afin de limiter l'interprétation quelquefois abusive de cette disposition réglementaire, la liste des médicaments pour soins urgents des associations de dialyse à domicile n'ayant pas de PUI devrait être définie au niveau national.

L'association peut s'approvisionner en médicaments réservés à l'usage hospitalier auprès des entreprises pharmaceutiques sur commande écrite du médecin ou du pharmacien ayant passé convention avec l'association. Pour son usage professionnel, le médecin peut également s'approvisionner auprès d'entreprises pharmaceutiques en spécialités utilisées en diagnostic médical, en anesthésie, en allergologie ou en spécialités antalgiques ou d'usage dentaire. C'est donc une liste limitative de médicaments que les associations sont autorisées à gérer et à dispenser en l'absence de PUI. L'absence de dispositions réglementaires spécifiques à l'activité pharmaceutique dans les associations de dialyse à domicile ne disposant de PUI crée un paradoxe dans la gestion et la dispensation des médicaments. Les associations sans PUI pourraient gérer davantage de médicaments non liés à la dialyse que les associations disposant d'une PUI.

Pour les autres médicaments et produits du monopole pharmaceutique, l'association de dialyse à domicile ne peut s'approvisionner qu'auprès du pharmacien d'officine ayant ou

⁵⁰ Décret N° 99-249 du 31 mars 1999

non passé une convention avec l'association. En tout état de cause, l'approvisionnement auprès de l'officine de pharmacie est subordonné à une prescription individuelle et nominative pour chaque patient.

Les pharmaciens inspecteurs chargés du contrôle des PUI et ceux chargés du contrôle des entreprises pharmaceutiques doivent, chacun dans son domaine de compétence, vérifier l'application des dispositions réglementaires en vigueur. Des actions correctives devraient être exigées dans les établissements de santé et dans les entreprises pharmaceutiques en cas de nécessité.

3.2 Aménager le cadre législatif et réglementaire pour faciliter la gestion des médicaments dans les associations de dialyse à domicile

Le régime juridique spécifique des PUI des ADAD ne les autorise à dispenser que des médicaments, objets ou produits directement liés à la dialyse. Les médicaments concernés sont en nombre limité. La liste des médicaments n'inclut pas les médicaments susceptibles d'être utilisés en situation d'urgence pour la dialyse en centre d'hémodialyse. Aucune liste limitative n'étant publiée, le pharmacien et le médecin décident des médicaments nécessaires pour une prise en charge des patients en urgence.

3.2.1 Spécificité pharmaceutique dans les unités d'autodialyse et les unités de dialyse médicalisée

Au cours de mes entretiens, la majorité des pharmaciens a déclaré l'absence de chariot d'urgence dans les unités d'autodialyse (UAD). Ces dernières sont considérées comme des substituts du domicile. On distingue l'autodialyse simple et l'autodialyse assistée⁵¹. L'autodialyse convient aux patients en mesure d'assurer eux-mêmes tous les gestes nécessaires à leur traitement. Cependant l'aide d'un(e) infirmier(e) peut être sollicitée pour la ponction de la fistule artérioveineuse. L'autodialyse assistée est offerte à des patients qui requièrent l'assistance d'une infirmière pour réaliser plusieurs gestes pendant la séance. Dans les UAD, il n'y a pas de médecins pendant les séances de dialyse. Les médicaments à la disposition des patients sont des médicaments de confort (antalgiques,

⁵¹ Article R. 712-104 du CSP

antitussifs, antiallergiques etc). Ces médicaments sont prescrits à certains patients ; ceux-ci s'approvisionnent en officine et déposent les médicaments dans le stock de l'UAD. Certains patients se font administrer leurs traitements habituels pendant la séance de dialyse ; ces traitements ne sont pas comptabilisés dans le stock de médicaments de l'unité. Dans les UAD, l'urgence médicale relève des services d'aide médicale d'urgence (SAMU).

Pour la dialyse en centre (centres de dialyse et unités de dialyse médicalisées - UDM), la prise en charge médicale est effective. En effet les UDM accueillent principalement des patients qui nécessitent une présence médicale non continue pendant la séance de dialyse alors que dans les centres de dialyse, la présence médicale est permanente. Les patients accueillis présentent plusieurs pathologies ; ils sont en général plus âgés que ceux des UAD. La prise en charge médicale au cours de la séance de dialyse peut nécessiter des médicaments autres que ceux liés à la dialyse. Les UDM disposent en général de chariots d'urgence dont le contenu est défini par le médecin et le pharmacien et le stock suivi par le pharmacien. Ces chariots comportent au minimum les médicaments de l'urgence cardiaque, des états de choc, de l'urgence respiratoire, des antalgiques injectables et des antibiotiques injectables. L'approvisionnement et la gestion de ces médicaments non liés à la séance de dialyse ne peuvent être assurés par la PUI. Selon la réglementation en vigueur, l'approvisionnement, la détention et la gestion de ces médicaments doivent se faire comme si le CDAD n'avait pas de PUI. Sur prescription médicale, le néphrologue peut s'approvisionner auprès des officines de pharmacie, ou auprès des entreprises pharmaceutiques en ce qui concerne les médicaments de la réserve hospitalière. Les médicaments seront stockés dans une armoire fermée à clef sous la seule responsabilité du médecin. Dans la pratique, ce sont les PUI qui ont en charge la gestion de l'ensemble des médicaments, y compris ceux non liés à la dialyse. L'aménagement réglementaire pourrait porter sur trois propositions.

3.2.2 Définition d'une liste positive de médicaments révisable tous les ans

La réglementation pourrait évoluer vers la définition d'une liste positive de médicaments dont les PUI assureraient la gestion. Cette liste serait révisable tous les ans. Les modalités particulières de prise en charge de ces médicaments seront définies par les autorités compétentes. La liste comporterait des médicaments liés à l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par épuration extra-rénale⁵², puis les médicaments liés à l'urgence médicale. Cette liste ne présume pas des modalités de tarification ; ainsi,

⁵² Médicaments liés à la séance de dialyse et EPO, Hydroxyde ferrique, L-carnitine, Alfacalcidol

certaines médicaments pourraient figurer sur la liste des médicaments rétrocessibles par la PUI ; ils pourraient également être exclus du forfait de soins de la tarification à l'activité (T2A).

3.2.3 Suppression de la spécificité des PUI des associations de dialyse à domicile

Les ADAD étant des établissements de santé, on pourrait supprimer la spécificité de leur PUI et les soumettre au droit commun hospitalier. La PUI fournirait alors la totalité des produits pharmaceutiques aux patients. Cette solution entraînerait un surcoût considérable des dépenses pharmaceutiques et nécessiterait des aménagements dans la prise en charge de certains médicaments coûteux ; les aménagements tarifaires seront identiques à ceux déjà évoqués mais concerneront un plus grand nombre de médicaments.

3.2.4 Adhésion des associations de dialyse à domicile à des groupements de coopération sanitaire

Créé par la loi du 4 mars 2002, un groupement de coopération sanitaire (GCS) a pour objet de faciliter, d'améliorer ou de développer l'activité de ses membres⁵³. Il a vocation à gérer des plateaux techniques comme une PUI pour le compte de ses membres. Le groupement de coopération sanitaire peut être constitué entre un établissement de santé public ou privé et d'autres établissements de santé, des établissements médico-sociaux et des médecins libéraux. Le groupement de coopération sanitaire n'est pas un établissement de santé. Il poursuit un but non lucratif. Cette nouvelle structure constitue une solution transitoire aux insuffisances du décret du 26 décembre 2000 sur les PUI des ADAD. Jusqu'à présent, seuls les établissements de santé sous dotation globale (établissements publics de santé et établissements privés participant au service public hospitalier) avaient la possibilité de créer un syndicat interhospitalier⁵⁴. Les établissements de santé privés peuvent maintenant profiter des avantages offerts par une telle structure par le biais des GCS. Les modalités pratiques de la gestion de la PUI sont à définir entre les membres du groupement. Les médicaments coûteux pourraient figurer sur la liste des médicaments rétrocédés ou sur celle des médicaments coûteux de la T2A.

⁵³ Article L6133-1 du CSP

⁵⁴ Article L6132-1 du CSP

3.3 Assurer la gestion de la qualité relative à l'activité pharmaceutique

L'article R. 5104-20 du code de la santé publique prévoit que les pharmacies à usage intérieur doivent fonctionner conformément aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (BPPH). Le système qualité est l'ensemble constitué par l'organisation, les processus, les procédures et les moyens nécessaires à la mise en œuvre de la gestion de la qualité. Le système qualité de la PUI s'intègre à celui de l'établissement de santé. Sa mise place nécessite l'engagement de la direction de l'établissement. L'accréditation des établissements de santé par l'ANAES constitue un bon moyen pour eux de définir leur système qualité. Ce constat a été fait au cours des entretiens avec les pharmaciens.

L'activité pharmaceutique doit assurer au patient la satisfaction et la sécurité qu'il en attend. La mise en place d'une démarche qualité impliquant l'ensemble du personnel contribue à l'amélioration de la sécurité du patient. Pour la dialyse, les risques relatifs à l'activité pharmaceutique concernent l'eau pour hémodialyse, le risque infectieux, les alertes sanitaires, la formation des patients et la sous-traitance d'activité pharmaceutique.

3.3.1 Assurer la sécurité relative à l'eau pour hémodialyse

Dans notre enquête, la responsabilité du pharmacien dans le contrôle analytique de l'eau et le suivi du cahier de bord de l'installation du traitement d'eau a été clairement affirmé. Il organise la sous-traitance analytique et les maintenances préventive et curative des installations. L'organisation mise en place dans la plupart des sites de dialyse permet de répondre aux trois risques principaux pour le patient, le risque d'arrêt des soins, le risque de contamination physico-chimique et le risque de contamination microbiologique. Les procédures opératoires dans les sites de dialyse permettent aux infirmières et aux patients dialysés à domicile de procéder à la surveillance quotidienne de l'installation de traitement d'eau.

L'organisation mise en place dans certaines PUI mériterait néanmoins d'être complétée.

- Dans le cadre du contrôle analytique le pharmacien pourrait définir des seuils d'alerte et d'action⁵⁵ par rapport au seuil réglementaire pour les principaux paramètres physico-chimiques et bactériologiques. En cas de dépassement de ces limites, des procédures opérationnelles définissent les mesures correctives nécessaires. La mise en place d'une analyse de tendance résultats doit compléter ce dispositif.

⁵⁵ Ministère Chargé de la Santé. Bonnes pratiques de fabrication, BO n°98/5 bis, LD1.6

- Les modifications importantes sur l'installation de traitement d'eau ou celles provenant du distributeur peuvent modifier les caractéristiques de l'eau obtenue après traitement. La validation post-interventionnelle contribue à la maîtrise des changements⁵⁶ et doit faire l'objet d'une procédure ; cette validation doit prendre en compte les risques associés au changement.
- Dans le cadre de la sous-traitance des contrôles analytiques de l'eau et des prélèvements d'échantillons, le pharmacien doit procéder à des audits des prestataires pour vérifier l'application du cahier des charges lié à la prestation.

3.3.2 Assurer la traçabilité des médicaments et des dispositifs médicaux pour mieux gérer les alertes sanitaires

L'approvisionnement en médicaments et en dispositifs médicaux stériles est une mission attribuée à la PUI ; il devrait être centralisé au niveau de la PUI. L'éclatement des sites de dialyse oblige la PUI à procéder au transport des médicaments et des dispositifs médicaux vers les sites de dialyse. Les conditions de transport doivent être compatibles avec la bonne conservation des produits. Lors des livraisons de produits dans les sites de dialyse, des inventaires réguliers permettent de comparer les consommations, les commandes et le nombre de séances de dialyse. L'efficacité des prestations pharmaceutiques sera atteinte grâce à des contrôles analytiques réguliers.

La multiplicité des unités de dialyse gérées par les ADAD oblige les PUI à une vigilance et une traçabilité rigoureuses sur les produits livrés. La gestion informatique des produits pharmaceutiques facilite les recherches ultérieures de sites de distribution pour un lot de produit donné. La traçabilité au lit du patient est pratiquée par certaines PUI. D'autres PUI souhaitent la mise en place d'une traçabilité manuelle ; elle consiste à apposer une étiquette du produit dans le dossier du patient. Elle nécessite des accords entre les fournisseurs et les ADAD pour la mise à disposition d'une étiquette détachable sur le conditionnement du produit. Cette traçabilité manuelle pourrait compléter la traçabilité informatique.

Au cours des entretiens, les pharmaciens ont déclaré majoritairement une centralisation des alertes sanitaires au niveau de la PUI. Les procédures écrites concernant les alertes sanitaires ne distinguent pas les alertes ascendantes et les alertes descendantes. Pour les alertes descendantes, des procédures écrites ont toute leur utilité dans les unités de dialyse. Concernant les dispositifs médicaux, l'affluence actuelle des alertes sanitaires nécessite une organisation plus rigoureuse afin d'assurer une diffusion optimale de

⁵⁶ Annexe 15 du guide communautaire des bonnes pratiques de fabrication

l'information, des mises en quarantaine immédiates et éventuellement des retours complets de l'ensemble des lots de produits incriminés.

3.3.3 Assurer de façon continue la formation des infirmières et des patients

Le pharmacien doit impliquer les patients et les infirmières dans la gestion de la qualité relative à l'activité pharmaceutique. La formation des patients en dialyse à domicile est assurée par les hôpitaux. L'intervention des pharmaciens des ADAD porterait sur les conditions de conservation des médicaments et des dispositifs médicaux, la vérification des produits livrés à leur domicile, puis le traitement de l'eau et les contrôles analytiques associés. L'état physiologique du rein, caractérisé par l'altération de ses fonctions excrétrices, nécessite des mises en garde régulières sur l'automédication.

Dans les unités d'autodialyse, les infirmières sont en charge de la gestion quotidienne de l'activité pharmaceutique. A ce titre, elles gèrent les commandes de produits pharmaceutiques vers la PUI et la réception des produits ; elles s'occupent de la gestion quotidienne de l'installation de traitement d'eau, de la désinfection du circuit, de la mise en route le matin, et de la vérification des paramètres affichés par les différents organes de mesure de l'installation. Elles s'occupent également de la désinfection des générateurs entre deux patients et elles testent les résidus de désinfectants dans le liquide de rinçage des générateurs. Toutes ces activités spécifiques à la dialyse ne sont pas connues de toutes les infirmières. La formation des infirmières devrait être assurée par une équipe pluridisciplinaire incluant le pharmacien. Des procédures écrites mises à la disposition des infirmières compléteront cette formation. Elles seront utiles aux infirmières dans le cadre de la gestion quotidienne des unités d'autodialyse. Les procédures écrites relatives à toute l'activité pharmaceutique sont incontournables pour des infirmières remplaçantes qui n'auront pas eu une formation spécifique à la dialyse.

CONCLUSION

L'activité pharmaceutique est réglementée dans les établissements de santé en présence ou en l'absence de pharmacie à usage intérieur. Le circuit pharmaceutique comprend d'une part, les entreprises pharmaceutiques qui, selon leur activité, s'occupent de la fabrication et de la distribution en gros des médicaments, et d'autre part, les PUI et les officines de pharmacie qui s'occupent de la distribution au détail des médicaments. Toutes ces structures sont soumises à une autorisation administrative d'ouverture et à un contrôle de fonctionnement définis dans le code de la santé publique. Les entreprises pharmaceutiques sont soumis au contrôle de l'AFSSAPS alors que les PUI sont soumises au contrôle des inspections régionales de la pharmacie.

Les PUI s'approvisionnent en médicaments auprès des entreprises pharmaceutiques ; les pharmaciens chargés de la gérance s'occupent de la dispensation des médicaments aux patients de l'association de dialyse à domicile. Cette activité de dispensation est exercée par le pharmacien ou par un personnel compétent sous l'autorité et le contrôle du pharmacien. L'organisation de l'activité pharmaceutique doit prendre en compte d'une part, l'approvisionnement de la PUI auprès des entreprises pharmaceutiques et d'autre part, la distribution des produits pharmaceutiques par la PUI aux unités de dialyse dans tous les sites géographiques et aux patients en dialyse à domicile.

Les besoins pharmaceutiques des associations de dialyse à domicile (ADAD) évoluent. Les PUI des ADAD ne peuvent gérer et dispenser que les médicaments, produits et objets liés à la dialyse. Cette restriction n'est plus compatible avec l'activité réelle des PUI. Des aménagements réglementaires s'avèrent nécessaires, notamment dans la gestion et l'utilisation des médicaments non liés à la dialyse. En l'absence de PUI, la gestion et la dispensation des produits pharmaceutiques, bien que réglementées, demeurent très contraignantes pour les associations de dialyse à domicile. Enfin, pour assurer la continuité de l'activité pharmaceutique dans les meilleures conditions et la sécurité des patients dans l'ensemble des sites de dialyse, les PUI doivent initialiser un système qualité intégré dans celui de l'association.

Les PHISP et les pharmaciens inspecteurs de l'AFSSAPS ont un rôle important à jouer dans l'application des dispositions réglementaires par les associations de dialyse à domicile et par les entreprises pharmaceutiques.

Bibliographie

1. Abdelaziz D., Hermelin-Jobet I., Martin P. Conception d'une installation de production d'eau pour hémodialyse. Elaboration d'un système qualité. Retour d'expérience. ITBM-RBM 2000, 21 : 164 – 189.
2. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (devenue ANAES). Indications de l'épuration extra-rénale dans l'insuffisance rénale chronique terminale. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES ; 1996.
3. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (devenue ANAES). Evaluation de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration avec production en ligne du liquide de substitution. Paris : ANAES ; 2001.
4. Bellenger P. Le dosage de l'eau. In « Analyse pratique des médicaments ». Cachan : Editions Médicales Internationales, 1992. Partie VII, Chapitre 2, pp 876-882.
5. C Floret, C Lafont, E Mac Namara. Les évolutions en dialyse péritonéale. Lyon Pharmaceutique 2001, 52 ; 137-165.
6. Canaud B, N'Guyen QV, Bouloux-Polito C et al. Hemodiafiltration (HDF) avec production « en ligne » d'infusateur au bicarbonate : 5 ans d'expérience clinique. Néphrologie 1992 ;13 :13-8.
7. Canaud B. Contrôle de qualité en hémodialyse : démarche assurance qualité. Néphrologie 2000, vol. 21 ; n°8 : pp 403-411.
8. Donadey A, Legallais C, de Fremont JF et al. Equipements d'hémodialyse dans le traitement de l'épuration extrarénale. RBM News 1998 ;20 :8-18.
9. Groupe Eau Santé. Eaux à usage médical – Définitions et interprétations pratiques. Toul : BL Graphique, 1998, 34 pages.
10. Groupe Eau Santé. Eaux des établissements de santé – Qualité de l'eau aux points d'usage. Mérignac : Ektopic, 2003, 127 pages.
11. Kerr PB, Argilés A, Flavier JL et al. Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration. A long-term longitudinal study. Kidney Int 1992 ; 41 : 1035-40.

12. Legrain M, Rottembourg J. Les substituts de la fonction rénale. Orientation technique et logistique du traitement. Ann Med Int 1982 ;133 : 611-24.
13. Palmier B, Moreau-Gaudry X, Escarment J et al. Epuration extrarénale veino-veineuse de l'adulte. Rappel des notions de base. Cah Anesthésiol 1997 ; 45 : 63-71.
14. Petiot J., Prognon P. L'eau et son contrôle. In « Analyse pratique des médicaments ». Cachan : Editions Médicales Internationales, 1992. Partie VII, Chapitre 1, pp 848-875.

Textes réglementaires

1. Pharmacopée Européenne : Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse, Edition 2002, Monographie n°1167.
2. Pharmacopée Européenne : Solutions pour hémodialyse, Edition 2002, Monographie n°0128.
3. Commission Européenne – Qualification et validation - Annexe 15 du guide communautaire des bonnes pratiques de fabrication.
4. REPUBLIQUE FRANCAISE, 1997 - Décret sur les déchets médicaux n° 97-1048 du 6 novembre 1997 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques et modifiant le code de la santé publique. Journal officiel de la République Française, 18 novembre, 16675.
5. REPUBLIQUE FRANCAISE, 1997 - Décret n° 2002-1197 du 23 septembre 2002 relatif à l'activité de traitement de l'insuffisance rénale chronique par la pratique de l'épuration extrarénale et modifiant le code de la santé publique. Journal officiel de la République Française, 25 septembre 2002, 15811-15813.
6. REPUBLIQUE FRANCAISE, 2002 - Décret n° 2002-1198 du 23 septembre 2002 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé qui exercent l'activité de traitement de l'insuffisance rénale chronique par la pratique de l'épuration extra-rénale et modifiant le code de la santé publique. Journal officiel de la République Française, 25 septembre 2002, 15813-15816.

7. REPUBLIQUE FRANCAISE, 2002 - Décret n° 2002-1198 du 23 septembre 2002 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé qui exercent l'activité de traitement de l'insuffisance rénale chronique par la pratique de l'épuration extra-rénale et modifiant le code de la santé publique (Rectificatif). Journal officiel de la République Française, 19 octobre 2002, 17373.
8. REPUBLIQUE FRANCAISE, 2000 - Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur. Journal officiel de la République Française, 30 décembre 2000, 20954-20963.
9. REPUBLIQUE FRANCAISE, 1999 - Arrêté sur les déchets médicaux modalités d'entreposage du 7 septembre 1999 relatif aux modalités d'entreposage des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques. Journal officiel de la République Française, 3 octobre 1999, 14685-14686.
10. REPUBLIQUE FRANCAISE, 1999 - Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur. Journal officiel de la République Française, 3 octobre 1999, 4854-4856.
11. REPUBLIQUE FRANCAISE, 1998 - Circulaire N° DGS/VS4/98/771 du 31 décembre 1998 relative à la mise en oeuvre de bonnes pratiques d'entretien des réseaux d'eau dans les établissements de santé et aux moyens de prévention du risque lié aux légionelles dans les installations à risque et dans celles des bâtiments recevant du public.
12. REPUBLIQUE FRANCAISE, 1999 - Lettre-circulaire DH/EM 1 n° 99-0415 du 11 janvier 1999 relative à la sécurité des dispositifs médicaux : incidents ou risques d'incident d'hémolyse aiguë liés au traitement par hémodialyse
13. REPUBLIQUE FRANCAISE, 1999 - Lettre circulaire n° 993315 du 19 mars 1999. Incidents ou risques d'incident de contamination microbienne liés au traitement par hémodialyse.
14. REPUBLIQUE FRANCAISE, 2000 - Circulaire - DGS/DH/AFSSAPS n°311 du 7 Juin 2000 relative aux spécifications techniques et à la sécurité sanitaire de la pratique de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration en ligne dans les établissements de santé.

15. REPUBLIQUE FRANCAISE, 2000 - Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000-337 du 20 juin 2000 Relative à la diffusion d'un guide pour la production d'eau pour l'hémodialyse des patients insuffisants rénaux.
16. REPUBLIQUE FRANCAISE, 2000 - Circulaire DGS/DSS/DHOS n° 2000-512 du 10 octobre 2000 relative à la délivrance et à la prise en charge de certains médicaments.
17. REPUBLIQUE FRANCAISE, 2003 - Circulaire DHOS/SDO n° 228 du 15 mai 2003 relative à l'application des décrets n° 2002-1197 et 2002-1198 du 23 septembre 2002
18. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, 2001 - Guide de bonnes pratiques de pharmacie hospitalière, BOMES N° 2001/2 bis
19. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Désinfection des dispositifs médicaux : guide de bonnes pratiques, Paris, 1998.

Liste des annexes

- Annexe 1 : Liste des personnes interrogées
- Annexe 2 : Guide d'entretien pour l'enquête auprès des associations de dialyse à domicile - non publié -
- Annexe 3 : Textes législatifs relatifs à la création d'une pharmacie à usage intérieur par les associations de dialyse à domicile
- Annexe 4 : Textes réglementaires relatifs à la création, à l'installation et au fonctionnement d'une pharmacie à usage intérieur dans les associations de dialyse à domicile
- Annexe 5 : Textes réglementaires relatifs aux définitions et aux activités des entreprises et des établissements pharmaceutiques

ANNEXE 1 : LISTE DES PERSONNES INTERROGÉES

Personnes interrogées	Organisme	Lieu	Fonction
Mme Guidotti	ADP	Marseille (13)	Pharmacien
Mme Bourdin	AIDER	Grabels (34)	Pharmacien
Mme Godin	ANIDER	Rouen (76)	Pharmacien
Mme Huglo	ARCHETTE	Orléans (45)	Pharmacien
Mme Minet	AUB	Rennes (35)	Pharmacien
Mme Grégoire	AURA	Paris (75)	Pharmacien
Mme Cabrit	CA3D	Talence (33)	Pharmacien
Mme Davio	CIRAD	Epuisay (41)	Infirmière
M. Peixoto	CIRAD	Blois (41)	Pharmacien
Mme Bertrand	DIALYSAIX	Marseille (13)	Pharmacien
Mme Allard	ECHO	Reze (44)	Pharmacien
Mme Begri	ECHO	Reze (44)	Pharmacien
M. Gamba	EGS J. Cartier	Massy (91)	Pharmacien
M. Laplanche	EGS J. Cartier	Massy (91)	Cadre infirmier

ANNEXE 3: TEXTES LEGISLATIFS RELATIFS A LA CREATION D'UNE PHARMACIE A USAGE INTERIEUR PAR LES ASSOCIATIONS DE DIALYSE A DOMICILE

Article L5126-1

Les établissements de santé et les établissements médico-sociaux dans lesquels sont traités des malades, les syndicats interhospitaliers, les groupements de coopération sanitaire, les installations de chirurgie esthétique satisfaisant aux conditions prévues à l'article L. 6322-1 ainsi que les organismes, établissements et services mentionnés aux articles L. 5126-8, L. 5126-9 et L. 5126-13 peuvent disposer d'une ou plusieurs pharmacies à usage intérieur dans les conditions prévues au présent chapitre.

L'activité des pharmacies à usage intérieur est limitée à l'usage particulier des malades dans les établissements de santé ou médico-sociaux où elles ont été constituées ou qui appartiennent au groupement de coopération sanitaire ou au syndicat interhospitalier ou dans les installations de chirurgie esthétique.

Toutefois, dans le cadre de recherches biomédicales réalisées sur des produits, substances ou médicaments, la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé peut être autorisée par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé à distribuer ces produits, substances ou médicaments à d'autres pharmacies à usage intérieur d'établissement de santé où la recherche est réalisée.

Dans les établissements publics de santé, la ou les pharmacies à usage intérieur autorisées dans les conditions définies à l'article L. 5126-7 sont organisées selon les modalités prévues par le chapitre VI du titre IV du livre Ier de la partie VI du présent code.

Article L5126-5

La gérance d'une pharmacie à usage intérieur est assurée par un pharmacien. Il est responsable du respect de celles des dispositions ayant trait à l'activité pharmaceutique. Les pharmaciens exerçant au sein d'une pharmacie à usage intérieur doivent exercer personnellement leur profession. Ils peuvent se faire aider par des personnes autorisées au sens du titre IV du livre II de la partie IV ainsi que par d'autres catégories de

personnels spécialisés qui sont attachés à la pharmacie à usage intérieur à raison de leurs compétences, pour remplir les missions décrites au présent chapitre. Ces personnes sont placées sous l'autorité technique du pharmacien chargé de la gérance. Les pharmaciens libéraux exerçant au sein d'une pharmacie à usage intérieur peuvent être rémunérés sous forme de vacation.

La pharmacie à usage intérieur est chargée de répondre aux besoins pharmaceutiques de l'établissement où elle est créée et notamment :

- d'assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles et d'en assurer la qualité ;
- de mener ou de participer à toute action d'information sur ces médicaments, matériels, produits ou objets, ainsi qu'à toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, de contribuer à leur évaluation et de concourir à la pharmacovigilance et à la matériovigilance et à toute action de sécurisation du circuit du médicament et des dispositifs médicaux stériles ;
- de mener ou de participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique.

Ces dispositions s'appliquent à la Pharmacie centrale des armées dans le cadre de préparations nécessaires aux besoins spécifiques des armées en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée citées au 2^o et au 4^o de l'article L. 5121-1. Dans les établissements de santé, une commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles participe, par ses avis, à la définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles ainsi qu'à la lutte contre les affections iatrogènes à l'intérieur de l'établissement. La commission élit son président et son vice-président parmi ses membres médecins et pharmaciens. La composition de cette commission, son organisation et ses règles de fonctionnement sont fixées par voie réglementaire.

Article L5126-6

Lorsque les besoins pharmaceutiques d'un établissement mentionné à l'article L. 5126-1 ne justifient pas l'existence d'une pharmacie, des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 destinés à des soins urgents peuvent, par dérogation aux articles L. 5126-1 et L. 5126-5, être détenus et dispensés sous la responsabilité d'un médecin attaché à l'établissement ou d'un pharmacien ayant passé convention avec l'établissement. Avant la conclusion de ladite convention, l'établissement en communique pour avis le texte à l'autorité administrative et au conseil de l'ordre des pharmaciens.

Tout renouvellement de la convention donne lieu aux mêmes formalités. La convention détermine les conditions dans lesquelles est assuré l'approvisionnement de l'établissement.

Article L5126-7

La création, le transfert ou la suppression d'une pharmacie à usage intérieur est subordonné à l'octroi d'une autorisation délivrée par le représentant de l'Etat dans le département ou, pour les établissements de santé, les groupements de coopération sanitaire, les syndicats interhospitaliers et les organismes et établissements mentionnés aux articles L. 5126-8 et L. 5126-9, le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation après avis des instances compétentes de l'ordre national des pharmaciens et du directeur régional des affaires sanitaires et sociales.

Toute modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation préalable.

Article L5126-8

Les organismes à but non lucratif dont l'objet est de gérer un service de dialyse à domicile peuvent bénéficier de l'autorisation prévue à l'article L. 5126-7.

Ces organismes ne peuvent dispenser que des médicaments, objets ou produits directement liés à la dialyse.

ANNEXE 4 : TEXTES REGLEMENTAIRES RELATIFS A LA CREATION, A L'INSTALLATION ET AU FONCTIONNEMENT D'UNE PHARMACIE A USAGE INTERIEUR DANS LES ASSOCIATIONS DE DIALYSE A DOMICILE

Article R5104-83

La conception, la superficie et l'accessibilité du local de la pharmacie à usage intérieur doivent être adaptées aux volumes de médicaments, produits et objets à dispenser tant au domicile des patients qu'aux locaux mis à leur disposition par l'organisme à but non lucratif gérant le service de dialyse à domicile.

Article R5104-84

Les dispositions des articles R. 5104-15 à R. 5104-18 et les deux premiers alinéas de l'article R. 5104-20 s'appliquent aux pharmacies à usage intérieur des organismes à but non lucratif gérant un service de dialyse à domicile, pour les produits qu'ils sont autorisés à détenir.

Un arrêté du ministre chargé de la santé fixe les conditions dans lesquelles les médicaments, objets ou produits directement liés à la dialyse sont détenus, prescrits et dispensés. Cet arrêté fixe également les conditions de détention et de dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 5126-12.

Article R5104-85

La demande prévue à l'article L. 5126-7 tendant à obtenir l'autorisation de création ou de transfert d'une pharmacie à usage intérieur est présentée par le représentant légal de l'organisme à but non lucratif gérant le service de dialyse à domicile.

Elle est adressée, par lettre recommandée avec demande d'accusé de réception, au préfet du département du lieu d'implantation prévu.

La demande doit comporter les renseignements suivants :

- a) L'adresse de l'organisme et, si elle est différente, celle de la pharmacie ;
- b) La zone géographique d'intervention dans laquelle l'organisme exerce son activité ;

- c) Le nombre de patients pouvant être suivis à domicile ;
- d) Les effectifs de pharmaciens, prévus pour l'exercice des missions de la pharmacie ;
- e) Le nombre et la situation géographique des locaux mis à disposition des malades ainsi que le nombre de postes dans chacun de ces locaux ;
- f) Un plan détaillé et coté des locaux et toutes informations relatives aux éléments mentionnés aux articles R. 5104-83 et R. 5104-84 ;
- g) Les modalités envisagées pour la dispensation et la conservation des médicaments, produits ou objets au domicile des patients et dans les locaux mis à leur disposition ;
- h) Les différentes catégories de médicaments, produits et objets dispensés.

Article R5104-86

Les dispositions de l'article R. 5104-22 à l'exception des troisième, cinquième et septième alinéas et les articles R. 5104-23 et R. 5104-24 sont applicables aux pharmacies à usage intérieur des organismes à but non lucratif gérant un service de dialyse à domicile.

L'article R. 5104-25 est applicable aux demandes de modification des pharmacies à usage intérieur des organismes à but non lucratif gérant un service de dialyse à domicile.

Article R5104-87

Les dispositions des deux premiers alinéas de l'article R. 5104-85 sont applicables aux demandes de suppression de pharmacie à usage intérieur. Elles doivent comporter tout élément établissant que l'existence d'une pharmacie à usage intérieur n'est plus justifiée et, s'il y a lieu, préciser les moyens envisagés pour satisfaire les besoins pharmaceutiques subsistants.

Article R5104-88

Pour l'application de l'article L. 5126-10, la suspension, sauf en cas de danger immédiat pour la santé publique, ou le retrait de l'autorisation ne peut intervenir qu'après que le représentant légal de l'organisme intéressé et le pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie ont été informés par le préfet de la nature des infractions constatées et mis en demeure de les faire cesser dans un délai déterminé.

Tout retrait ou suspension de l'autorisation est motivé. Le préfet en adresse copie au directeur régional des affaires sanitaires et sociales.

ANNEXE 5 : TEXTES REGLEMENTAIRES RELATIFS AUX DEFINITIONS ET AUX ACTIVITES DES ENTREPRISES ET DES ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES

Article R. 5106

On entend par :

1^o Fabricant, toute entreprise ou tout organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments, produits ou objets mentionnés aux articles L. 511-1 (4^o) et L. 512.

La fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, telles qu'elles sont définies par les bonnes pratiques prévues à l'article L. 511-2 applicables à cette activité.

Pour les objets de pansement et articles présentés comme conformes à la pharmacopée mentionnés au 2^o de l'article L. 512 et les produits officinaux divisés mentionnés au 4^o de l'article L. 511-1, la vente en gros, la cession à titre gratuit ainsi que les opérations de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait et, le cas échéant, de pharmacovigilance sont effectuées par le fabricant. Pour les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, les opérations de suivi desdits médicaments et, s'il y a lieu, de leur retrait sont effectuées par le fabricant, sous la responsabilité du promoteur mentionné à l'article L. 209-1 ;

2^o Importateur, toute entreprise ou tout organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de médicaments, produits ou objets mentionnés aux articles L. 512 et L. 511-1 (4^o) en provenance :

- a) D'Etats non membres de la Communauté européenne et non parties à l'accord sur l'Espace économique européen ;
- b) Ou d'autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen lorsque les médicaments, produits ou objets ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre l'article 16 de la directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques.

Pour les objets de pansement et articles présentés comme conformes à la pharmacopée mentionnés au 2^o de l'article L. 512 et les produits officinaux divisés mentionnés au 4^o de l'article L. 511-1, la vente en gros, la cession à titre gratuit ainsi que les opérations de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait et, le cas échéant, de pharmacovigilance sont effectuées par l'importateur. Pour les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, les opérations de suivi desdits médicaments et, s'il y a lieu, de leur retrait sont effectuées par l'importateur, sous la responsabilité du promoteur mentionné à l'article L. 209-1 ;

3^o Exploitant, toute entreprise ou tout organisme se livrant à l'exploitation de médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, de générateurs, trousseaux et précurseurs mentionnés au 3^o de l'article L. 512 ou de produits mentionnés à l'article L. 658-11.

L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes.

L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 601, de l'autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au a de l'article L. 601-2, de l'autorisation mentionnée à l'article L. 658-11 ou de l'enregistrement mentionné à l'article L. 601-3, soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit ;

4^o Dépositaire, toute entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte :

- d'un ou plusieurs exploitants de médicaments, de générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés au 3^o de l'article L. 512 ou de produits mentionnés à l'article L. 658-11 ;

- ou d'un ou plusieurs fabricants ou importateurs d'objets de pansement ou articles présentés comme conformes à la pharmacopée mentionnés au 2^o de l'article L. 512 ou de produits officinaux divisés mentionnés au 4^o de l'article L. 511-1, au stockage de ces médicaments, produits, objets ou articles dont elle n'est pas propriétaire, en vue de leur distribution en gros et en l'état ;

5^o Grossiste-répartiteur, toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros et en l'état ;

6^o Distributeur en gros de produits pharmaceutiques autres que les médicaments, toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de produits, objets, articles, générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés aux 2^o et 3^o de l'article L. 512 ou de produits officinaux divisés mentionnés au 4^o de l'article L. 511-1, en vue de leur distribution en gros et en l'état ;

7° Distributeur en gros à l'exportation, toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, de produits, objets, articles, générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés aux 2° et 3° de l'article L. 512, de plantes médicinales mentionnées au 5° de l'article L. 512 ou de produits officinaux divisés mentionnés au 4° de l'article L. 511-1, en vue de leur exportation en l'état ;

8° Distributeur en gros à vocation humanitaire, tout organisme à but non lucratif mentionné à l'article L. 596-1 se livrant à l'acquisition à titre gratuit ou onéreux et au stockage de médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros ou de leur exportation dans les conditions prévues au même article ;

9° Distributeur en gros de médicaments dérivés du sang, tout établissement de transfusion sanguine bénéficiant de l'autorisation préalable mentionnée à l'article R. 668-4-1 se livrant à l'achat et au stockage de médicaments dérivés du sang autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros et en l'état ;

10° Distributeur de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, toute entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou plusieurs promoteurs définis à l'article L. 209-1, au stockage de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme dont elle n'est pas propriétaire, fabriqués ou importés par des entreprises ou organismes définis au 1° ou au 2° du présent article, en vue de leur distribution en l'état ;

11° Distributeur en gros de plantes médicinales, toute entreprise se livrant au stockage et aux contrôles et opérations nécessaires pour la distribution en gros et en vrac, en sachets-doses, en fragments ou à l'état frais ou desséché de plantes médicinales mentionnées au 5° de l'article L. 512 ;

12° Distributeur en gros de gaz à usage médical, toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de gaz à usage médical, en vue de leur distribution en gros et en l'état ;

13° Distributeur en gros du service de santé des armées, tout établissement de ravitaillement sanitaire du service de santé des armées comportant un ou plusieurs établissements pharmaceutiques se livrant, dans le cadre des attributions du service de santé des armées fixées par le décret n° 91-685 du 14 juillet 1991, à la distribution en gros et en l'état des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 596-3.

Article R. 5106-1

Les fabricants, les importateurs, les exploitants, les dépositaires, les grossistes-répartiteurs, les distributeurs en gros de produits pharmaceutiques autres que les médicaments, les distributeurs en gros de médicaments dérivés du sang, les distributeurs en gros de plantes médicinales, les distributeurs en gros de gaz à usage médical et les

distributeurs en gros du service de santé des armées ne peuvent distribuer les médicaments ou produits qu'ils stockent qu'à d'autres entreprises ou organismes autorisés à les distribuer en gros ou à des personnes physiques ou morales habilitées à les dispenser.

Pour les médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, pour les générateurs, trousseaux et précurseurs mentionnés au 3^o de l'article L. 512 et pour les produits mentionnés à l'article L. 658-11, lorsque le fabricant ou l'importateur n'assure pas lui-même l'exploitation, il ne peut vendre en gros, ni céder à titre gratuit les médicaments ou produits qu'il fabrique ou importe que par l'intermédiaire de l'exploitant qui assure ces opérations de vente ou de cession.

Les distributeurs de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme ne peuvent distribuer ces médicaments qu'aux pharmaciens mentionnés aux articles L. 595-6 et L. 595-9-1 ou, dans les autres cas, aux investigateurs définis à l'article L. 209-1, ou à des personnes physiques ou morales habilitées à exercer des activités analogues hors du territoire national.

Article R. 5115-1

I. - Les entreprises ou organismes mentionnés à l'article R. 5106 ne sont pas autorisés à délivrer au public les médicaments, produits ou objets mentionnés aux articles L. 511-1 (4^o) et L. 512.

Cette disposition ne fait pas obstacle, sous réserve que soit effectué un suivi individualisé des lots et, s'il y a lieu, leur retrait, à ce que les entreprises ou organismes autorisés au titre des 1^o, 2^o, 3^o, 4^o, 5^o, 6^o, 9^o et 12^o de l'article R. 5106 vendent directement aux praticiens habilités à les utiliser et en vue de l'emploi exclusif par ces praticiens pour leur usage professionnel, sur commande écrite du praticien effectuée dans les conditions prévues au troisième alinéa de l'article R. 5194 :

- a) Les articles de pansement et de suture chirurgicale ;
- b) Les médicaments mentionnés à l'article L. 601 utilisés en diagnostic médical, en anesthésie, en allergologie, ou d'usage antalgique ou dentaire ;
- c) Les médicaments mentionnés à l'article R. 5143-5-7.

Elle ne fait pas non plus obstacle, sous réserve que soit effectué un suivi individualisé des lots et, s'il y a lieu, leur retrait, à ce que ces mêmes entreprises ou organismes vendent directement :

1^o Aux vétérinaires, en vue de l'emploi exclusif par ces vétérinaires pour leur usage professionnel sur commande écrite, les médicaments figurant sur la liste prévue à l'article R. 5146-53-6 ;

2° Aux organismes autorisés à pratiquer l'expérimentation animale, en application du décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 pris pour l'application de l'article 454 du code pénal et du troisième alinéa de l'article 276 du code rural et relatif aux expériences pratiquées sur les animaux sur commande écrite justifiée, les médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescription restreinte mentionnées à l'article R. 5143-5-1 bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché.

II. - Outre leurs activités de distribution aux officines, aux pharmacies mutualistes ou de sociétés de secours minières et aux pharmacies à usage intérieur, les entreprises ou organismes autorisés au titre des 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6°, 9° et 12° de l'article R. 5106 fournissent :

1° Aux services ou centres procédant à des vaccinations collectives, les produits nécessaires à ces vaccinations, sur commande écrite du médecin responsable du service ou centre ;

2° Aux dispensaires antivénéériens mentionnés à l'article L. 295, les produits nécessaires aux traitements ambulatoires qu'ils assurent, sur commande écrite du pharmacien ou du médecin responsable dans le dispensaire de la détention et de la dispensation de ces produits ;

3° Aux centres de planification ou d'éducation familiale, les médicaments, produits ou objets contraceptifs que les centres distribuent dans les conditions prévues à l'article 4 de la loi n° 67-1176 du 28 décembre 1967 ainsi que les médicaments que les centres distribuent en application de l'article 6bis de la même loi, sur commande écrite du pharmacien attaché au centre, ou, à défaut, du directeur, ou d'un autre médecin autorisé par le préfet ;

4° Aux dispensaires antituberculeux mentionnés à l'article L. 220, les médicaments antituberculeux que ces dispensaires sont autorisés à délivrer, sur commande écrite du pharmacien du centre ou du médecin autorisé par le préfet ;

5° Aux établissements de transfusion sanguine mentionnés à l'article L. 668-1 bénéficiant de l'autorisation préalable prévue à l'article R. 668-4-1, les médicaments dérivés du sang que ces établissements sont autorisés à dispenser aux malades qui y sont traités, sur commande écrite du directeur ou d'un pharmacien de cet établissement ;

6° Aux établissements de santé mentionnés à l'article L. 595-5, les médicaments répondant aux conditions fixées par ledit article et classés dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier prévue à l'article R. 5143-5-2, sur commande écrite du pharmacien ou du médecin responsable dans l'établissement de la détention et de la dispensation de ces médicaments ;

7° Aux centres spécialisés de soins aux toxicomanes mentionnés à l'article L. 355-21-1, les médicaments correspondant strictement aux missions de ces centres, sur commande

écrite du pharmacien ou du médecin responsable dans le centre de la détention et de la dispensation de ces médicaments ;

8° Aux personnes morales mentionnées à l'article L. 512-2, des gaz à usage médical, sur commande écrite du pharmacien qui assure la responsabilité de leur dispensation à domicile.