



HAL
open science

La pharmacie hospitalière : exemple du CHU de Grenoble et illustration par les interférons alpha

Cécile Martinet

► **To cite this version:**

Cécile Martinet. La pharmacie hospitalière : exemple du CHU de Grenoble et illustration par les interférons alpha. Sciences pharmaceutiques. 1997. dumas-01333528

HAL Id: dumas-01333528

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01333528>

Submitted on 17 Jun 2016

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

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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



2^e exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U.F.R de PHARMACIE

Domaine de la Merci - LA TRONCHE

ANNEE : 1997

N° d'ORDRE :

7026

**LA PHARMACIE HOSPITALIERE : EXEMPLE DU C.H.U DE
GRENOBLE ET ILLUSTRATION PAR LES INTERFERONS ALPHA**

THESE

Présentée à l'Université Joseph Fourier - GRENOBLE 1
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mlle MARTINET Cécile

*[Données à caractère
personnel]*

Cette thèse sera soutenue publiquement le 10 juillet 1997

Devant : Madame le professeur M.DELETRAZ-DELPORTE Président du Jury

Madame I.MEYLAN Pharmacien chef hospitalier

Monsieur B.TRILLAT Pharmacien d'officine



MOTS CLES

**HOPITAL - PHARMACIE - DOTATION - BUDGET
MEDICAMENTS - RETROCESSIONS
INTERFERONS ALPHA - HEPATITES**

RESUME

Une pharmacie hospitalière est une pharmacie à usage intérieur d'un établissement hospitalier public. Son statut, son financement par la dotation globale de financement et son budget ont évolué ces dernières années.

Elle assure les fonctions de dispensation des médicaments aux malades hospitalisés et aux malades ambulatoires auxquels elle rétrocède les médicaments que l'on ne trouve pas en ville.

Certains médicaments font partie de la réserve hospitalière comme les nouveautés pharmaceutiques, les médicaments importés, les médicaments en essais cliniques, les médicaments à prescription particulière, les médicaments coûteux (anticancéreux, immunostimulants)...

La pharmacie du C.H.U de Grenoble assure ces fonctions et a vu son budget nettement augmenter depuis 1987, notamment par certaines classes thérapeutiques comme les produits sanguins ou les médicaments utilisés dans le traitement du SIDA, et par les rétrocessions gratuites ou payantes (Interférons ou immunosuppresseurs).

Parmi les cessions gratuites, les Interférons alpha, utilisés surtout pour le traitement des hépatites virales chroniques B et C, sont responsables de dépenses élevées. Leur nouveauté, leur coût, leur évolution depuis dix ans, ainsi que leur passage en officine de ville en 1996 en font une classe thérapeutique hospitalière intéressante.

REMERCIEMENTS

- ◆ Je remercie Madame I.MEYLAN pour sa patience à mon égard et pour son aide dans la réalisation de ce travail.

- ◆ Je remercie Madame M.DELETRAZ-DELPORTE d'avoir accepté la présidence du jury.

- ◆ Je remercie Monsieur B.TRILLAT pour son acceptation à juger cette thèse.

- ◆ Merci à Mademoiselle Y.NOTIN et Monsieur R.VALLIER pour leur aide en ce qui concerne l'informatique.

- ◆ Merci à Monsieur M.ETIENNE de m'avoir guidée pour l'élaboration des statistiques.

- ◆ Merci à Madame V.ROUSSET pour ses travaux de secrétariat.

- ◆ Je remercie aussi les membres de ma famille qui ont participé à ce travail et qui m'ont encouragée et soutenue.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	5
1. PREMIERE PARTIE : L'HOPITAL ET SA PHARMACIE.....	6
1-1- L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER.....	7
1-1-1- Définition.....	7
1-1-2- Fonctionnement.....	7
1-1-2-1- Jusqu'en 1983.....	7
1-1-2-2- A partir de 1984.....	7
1-1-3- La dotation globale.....	8
1-1-3-1- Principe.....	8
1-1-3-2- Avantages.....	9
1-1-4- Le projet budgétaire.....	9
1-1-4-1- Jusqu'en 1983.....	9
1-1-4-2- A partir de 1984.....	10
1-1-5- Les caisses d'assurance maladie.....	10
1-1-5-1- Jusqu'en 1983.....	10
1-1-5-2- A partir de 1984.....	10
1-1-6- La gestion.....	10
1-1-6-1- Objectifs.....	10
1-1-6-2- Comptabilité.....	11
1-2- LA PHARMACIE HOSPITALIERE.....	12
1-2-1- Définition.....	12
1-2-2- Le budget global de la pharmacie.....	12
1-2-3- Le stock.....	12
1-2-4- Les rétrocessions.....	13
1-2-4-1- Définition.....	13
1-2-4-2- Le budget des rétrocessions.....	13
1-2-4-3- Les cessions gratuites.....	13
1-2-4-4- Les cessions payantes ou rétrocessions.....	13
1-2-5- Gestion par les pharmacies.....	14
1-2-6- En résumé.....	14
1-3- LES MEDICAMENTS HOSPITALIERS.....	15
1-3-1- Définition.....	15
1-3-2- La réserve hospitalière.....	15
1-3-2-1- Les médicaments sans A.M.M.	15
1-3-2-2- Les médicaments avec A.M.M.	16
1-3-3- Les médicaments soumis à prescription restreinte.....	16
1-3-4- Les médicaments d'exception.....	17
1-3-5- Les préparations pharmaceutiques.....	17

2. DEUXIEME PARTIE : LA PHARMACIE DE L'HOPITAL A-MICHALLON.....	18
2-1- LE BUDGET GLOBAL.....	19
2-1-1- Les dépenses hospitalières.....	19
2-1-1-1- Les chiffres.....	19
2-1-1-2- L'évolution.....	19
2-1-1-3- La répartition.....	19
2-1-2- Les classes thérapeutiques particulières.....	19
2-1-2-1- Les radio-isotopes.....	19
2-1-2-2- Les produits sanguins stables.....	20
2-1-3- Le stock médical.....	20
2-1-4- Les rétrocessions.....	20
2-1-4-1- Les cessions gratuites.....	20
2-1-4-2- Les cessions payantes ou rétrocessions.....	21
2-1-5- La gestion.....	21
2-1-5-1- Le budget prévisionnel.....	21
2-1-5-2- Les dettes	21
♦ Graphiques des dépenses globales.....	22 à 26
2-2- LES CLASSES THERAPEUTIQUES DU BUDGET MEDICAL.....	27
2-2-1- Les Antibiotiques.....	27
2-2-2- Les Antiviraux.....	27
2-2-3- Les Immunosuppresseurs.....	27
2-2-4- Les Cytostatiques.....	28
2-2-5- Les Immunostimulants.....	28
2-2-6- Les Hormones de croissance.....	28
2-2-7- Les Opacifiants radio.....	28
2-2-8- Les Facteurs de croissance.....	29
2-2-9- La Nutrition parentérale.....	29
2-2-10- Les Héparines et Fibrinolytiques.....	29
2-2-11- Les Antiémétiques.....	29
2-2-12- L'Erythropoïétine recombinante.....	30
♦ Graphiques de consommation par classes thérapeutiques.....	31 à 34
2-3- LES RETROCESSIONS.....	35
2-3-1- Les cession gratuites.....	35
2-3-1-1- Les Immunostimulants.....	35
2-3-1-2- Les Antiviraux.....	35
2-3-1-3- Les Facteurs de croissance.....	35
2-3-2- Les rétrocessions.....	35
2-3-2-1- Les Immunosuppresseurs.....	36
2-3-2-2- Les Produits sanguins.....	36
2-3-2-3- Les Antifongiques.....	36
2-3-2-5- Les Antiémétiques.....	36
2-3-2-6- Les Antiasthmatiques.....	36
2-3-2-7- Les médicaments divers.....	37
♦ Graphiques des cessions gratuites et payantes.....	38 à 49

3. TROISIEME PARTIE : UN EXEMPLE DE CESSION GRATUITE : LES INTERFERONS ALPHA.....	50
3-1- LES INTERFERONS ALPHA.....	51
3-1-1- L'historique en bref.....	51
3-1-2- Définition.....	51
3-1-3- Structure.....	51
3-1-4- Mécanisme d'action.....	52
3-1-4-1- Action moléculaire.....	52
3-1-4-2- Propriétés biologiques.....	52
3-1-5- Tolérance aux interférons alpha.....	53
3-1-5-1- Tolérance clinique.....	53
3-1-5-2- Tolérance biologique.....	53
3-1-5-3- Tolérance immunologique.....	53
3-1-6- Interactions médicamenteuses.....	54
3-1-7- Contre-indications.....	54
3-1-8- Surveillance du traitement.....	54
3-1-9- Indications.....	54
3-2- LES HEPATITES VIRALES.....	55
3-2-1- Définition.....	55
3-2-2- Les différents virus.....	55
3-2-2-1- L'hépatite A.....	55
3-2-2-2- L'hépatite B.....	55
3-2-2-3- L'hépatite C.....	56
3-2-2-4- L'hépatite D.....	56
3-2-2-5- L'hépatite E.....	56
3-2-3- Symptomatologie clinique.....	56
3-2-4- Les différents états cliniques.....	57
3-2-4-1- L'hépatite aiguë.....	57
3-2-4-2- L'hépatite chronique.....	57
3-2-5- Diagnostic des hépatites virales.....	58
3-2-5-1- Diagnostic clinique.....	58
3-2-5-2- Diagnostic biologique.....	58
3-2-5-3- Diagnostic sérologique.....	58
3-2-6- La biopsie hépatique.....	61
3-2-7- Les traitements utilisés.....	61
3-2-7-1- Pour l'hépatite B.....	61
3-2-7-2- Pour l'hépatite C.....	62
3-3- LE TRAITEMENT PAR INTERFERON ALPHA.....	63
3-3-1- Les spécialités.....	63
3-3-1-1- Les laboratoires.....	63
3-3-1-2- Production.....	63
3-3-1-3- Administration.....	64
3-3-2- Utilisation des interférons alpha.....	64
3-3-3- Les réponses au traitement.....	64
3-3-4- Circulaires concernant les interférons alpha.....	65
3-3-5- Conclusion sur le traitement.....	67

3-4- LES INTERFERONS ALPHA AU C.H.U. DE GRENOBLE.....	68
3-4-1- Le budget des interférons.....	68
3-4-1-1- Budget global.....	68
3-4-1-2- Coût d'un traitement.....	68
3-4-2- Dispensation par la pharmacie centrale.....	69
3-4-2-1- Les services prescripteurs.....	69
3-4-2-2- La délivrance des interférons.....	69
3-4-2-3- La prise en charge.....	70
3-4-3- Protocoles et essais thérapeutiques au C-H-U- de Grenoble.....	70
3-4-3-1- Protocole Tilcotil®/Roferon®.....	71
3-4-3-2- Protocole Vira-MP®/Introna®.....	71
3-4-3-3- Protocole Toulouse/Introna®.....	71
3-4-3-4- Protocole Virémie faible/Introna®.....	71
3-4-3-5- Protocole Ribavirine/Interféron α	72
3-4-3-6- Protocole Delursan®/Roferon®.....	72
3-4-3-7- Protocole M 2308/Roferon®.....	72
3-4-4- Enquête à la pharmacie.....	73
3-4-4-1- La répartition des sexes.....	73
3-4-4-2- L'âge des patients.....	73
3-4-4-3- Le diagnostic de l'infection.....	74
3-4-4-4- Le mode de contamination.....	74
3-4-4-5- L'année de début de traitement.....	74
3-4-4-6- Les médicaments prescrits.....	75
3-4-4-7- Les services prescripteurs.....	75
3-4-4-8- Le suivi du traitement.....	75
3-4-5- Le passage en ville.....	76
3-4-5-1- Les spécialités.....	76
3-4-5-2- Les prescriptions.....	76
3-4-5-3- Bilan au C.H.U. de Grenoble.....	77
3-4-5-4- Conclusion sur le passage en ville.....	77
3-4-5-5- Pour l'année 1997.....	78
♦ Graphiques consommation interférons alpha.....	79 à 80
♦ Tableaux enquête à la pharmacie Michallon.....	81 à 88

CONCLUSION..... 89

ANNEXES 1 à 30..... 90

Articles du C.S.P (1 à 15).....	91
Articles concernant les spécialités (16 à 24).....	106
Molécule d'interféron alpha (25).....	115
Tests sérologiques (26).....	116
Fiches de traitement par interféron alpha (27 à 29).....	117
Abréviations (30).....	120

BIBLIOGRAPHIE..... 121

INTRODUCTION

Peu de personnes connaissent le fonctionnement d'un établissement hospitalier public et en particulier de sa pharmacie intérieure.

Or le budget d'un établissement de soins ainsi que celui de sa pharmacie est conséquent, et leur attribution aussi bien que le montant global sont régis différemment depuis 1984, par de nouvelles lois et directives.

Une pharmacie hospitalière joue un rôle important dans le bon fonctionnement d'un centre hospitalier, puisqu'elle gère toutes les médications, que ce soit pour le traitement des malades hospitalisés (en hospitalisation complète ou de jour), pour la dispensation des médicaments de la réserve hospitalière (médicaments importés, nouveautés thérapeutiques...), ou pour les médicaments en essai clinique. Certains de ces médicaments sont rétrocédés gratuitement ou contre remboursement à des malades ambulatoires.

La pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble (38) est un bon exemple pour l'illustration des dépenses pharmaceutiques hospitalières, au niveau des différentes classes thérapeutiques et des rétrocessions. L'évolution rapide et constante de son budget depuis 1987 s'explique par les progrès réalisés dans le domaine médical et par l'arrivée de nouveaux traitements très coûteux.

Les Interférons alpha, commercialisés depuis dix ans sont un exemple de médicaments en cession gratuite. Ils font l'objet de dépenses importantes et leur évolution dans les traitements, ainsi que leur sortie récente de la réserve hospitalière en font une classe intéressante à étudier. Dans ce cadre, une enquête à la pharmacie a été réalisée sur les interférons alpha dans le traitement des hépatites virales B et C pour définir le type de patients traités (sexe, âge...), les médecins prescripteurs, les spécialités utilisées, la durée d'un traitement et son coût.

Première Partie

L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER ET SA PHARMACIE

1.1 L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER (2)

1.1.1 DEFINITION

* *Loi 91-748 du 31 juillet 1991*

Selon l'article L. 714-1 du Code de la Santé Publique (Annexe 1), les établissements publics de santé sont des personnes morales de droit public, dotés d'une autonomie administrative et financière.

Ils sont communaux, intercommunaux, départementaux, interdépartementaux ou nationaux.

Ils sont administrés par un conseil d'administration et dirigés par un directeur nommé par le Ministre chargé de la santé.

1.1.2. FONCTIONNEMENT (25)

Les établissements hospitaliers sont soumis à un régime budgétaire, financier et comptable particulier, selon l'article R.714-3-1 du C.S.P. (Annexe 1).

L'exercice budgétaire et comptable couvre la période du 1^{er} janvier au 31 décembre d'une même année selon l'article R.714-3-2 du C.S.P. (Annexe 1).

Il faut savoir que le budget des hôpitaux est inclus dans celui de la C.N.A.M et que la part de l'hôpital dans les remboursements de la C.N.A.M. est de 56%.

1.1.2.1. Jusqu'en 1983

Jusqu'à cette date, le budget des hôpitaux de l'Assistance Publique et des autres établissements hospitaliers était basé et financé par le système du forfait journalier, c'est-à-dire le coût moyen d'une journée d'hospitalisation.

Les dépenses des établissements étaient donc compensées par les recettes provenant des prix de journée, facturés à la Caisse d'Assurance Maladie et par les recettes atténuatives (produits accessoires, consultations externes, gros appareillage...) qui comptent pour environ 7% des recettes.

Or il s'est avéré que le prix de journée est un mauvais indicateur de l'activité de soins et que, du coup, les recettes n'équilibrent pas les dépenses.

La loi du 19 janvier 1983 va changer le système de financement de l'Assistance Publique au 1^{er} janvier 1984 et des établissements hospitaliers en 1985.

1.1.2.2. A partir de 1984

Le *Décret du 11 août 1983* met en application la loi de janvier 1983. Un nouveau mode de financement, une nouvelle procédure budgétaire ainsi qu'un nouvel outil de

gestion se mettent en place : c'est le système basé sur la **dotation globale de financement**.

La dotation globale couvre une grande partie des dépenses hospitalières. Elle est versée par douzième chaque mois et elle permet de stabiliser les recettes. Le financement est indépendant des journées réalisées.

1.1.3. LA DOTATION GLOBALE

* Décret n° 92-776 du 31 juillet 1992

1.1.3.1. Principe

Selon l'article L.174-1 du code de la Sécurité Sociale et l'article R.714-3-26 du C.S.P (Annexe 2), c'est la part des dépenses hospitalières obligatoirement prises en charge par les Régimes d'Assurance Maladie.

Elle correspond à la différence entre la totalité des charges d'exploitation inscrites au budget général et la totalité des recettes d'exploitation hors dotation globale, ajoutée au montant des forfaits annuels de soins.

Elle correspondait en 1984 à environ 75 % du budget global, le reste étant les recettes hors dotation globale (recettes atténuatives, forfaits journaliers, IVG, gros appareillage, ticket modérateur...).

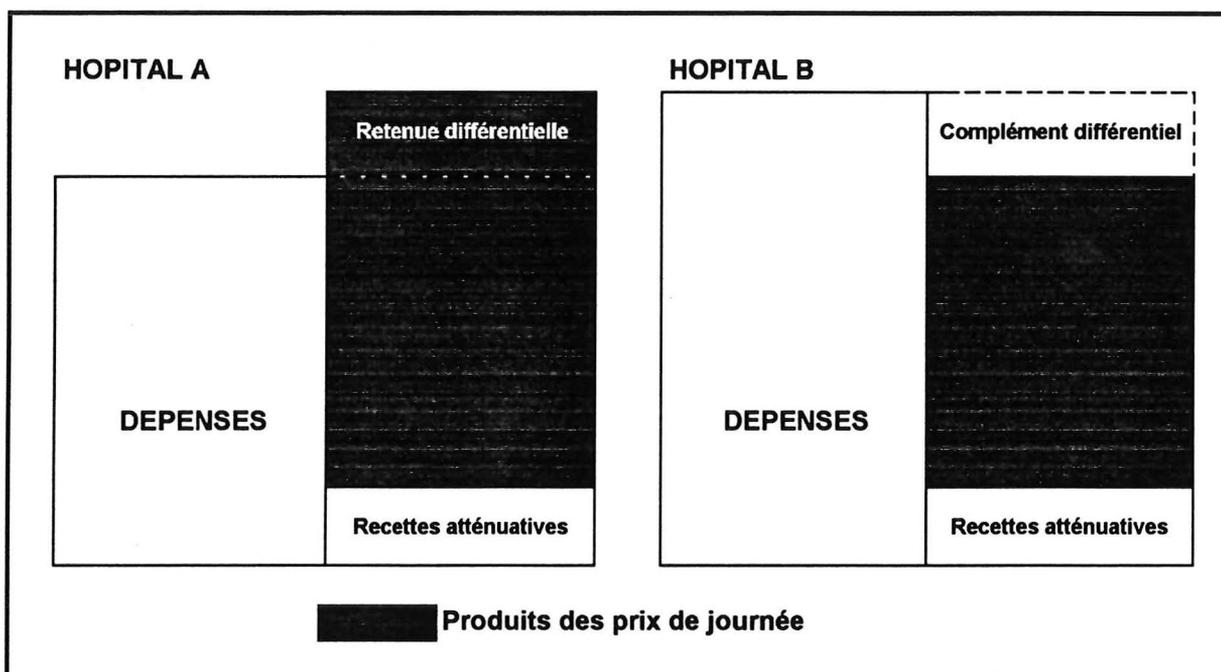
Une facturation à la journée continue d'exister pour les malades non assurés sociaux, les étrangers, l'aide médicale...

1983		1984	
DEPENSES	RECETTES	DEPENSES	RECETTES
	PRODUIT DES PRIX JOURNEES 93,09 %		DOTATION GLOBALE 75,37 %
	RECETTES ATTENUATIVES 6,91 %		PRODUIT TARIFICATION LONGS SEJOURS 9,44 %
			PRODUIT TARIFICATION AK,US ET MOYENS SEJOURS 7,82 % %
			RECETTES ATTENUATIVES 7,37 %

1.1.3.2. Avantages

Le système de dotation globale permet de supprimer le mécanisme du différentiel des recettes. Ce mécanisme consistait à équilibrer les dépenses des hôpitaux en compensant les pertes d'un hôpital (complément différentiel) par le surplus des recettes d'un autre hôpital (retenue différentielle).

Donc, par le prix de journée, le budget de chaque hôpital ne pouvait s'équilibrer seul. Aujourd'hui, le budget d'un hôpital s'équilibre de lui-même par la dotation globale de financement.



1.1.4. LE PROJET BUDGETAIRE

1.1.4.1. Jusqu'en 1983

Chaque établissement public adressait aux services centraux un projet de budget soumis aux conditions de surveillance, puis l'adressait au ministère de tutelle.

Un arrêté du Ministre chargé de la santé fixait le prix de journée d'hospitalisation.

1.1.4.2. A partir de 1984

Selon l'article R.714-3-28 du C.S.P (Annexe 3), le budget et les propositions de tarifs de prestations et de dotation globale sont transmis au plus tard le 15 octobre de l'année précédent l'exercice auquel ils se rapportent, à l'autorité administrative d'implantation de l'établissement (préfet du département) et à la C.R.A.M comme prévu par l'article R.714-3-27 du C.S.P. (Annexe 2).

Des **décisions modificatives** selon l'article R.714-3-28 du C.S.P peuvent modifier le montant de chacun des groupes fonctionnels et sont transmises à l'autorité administrative.

La C.R.A.M examine les propositions au sein d'une commission d'examen des budgets hospitaliers (article R.713-3-31, Annexe 3).

Un arrêté du Ministre chargé de la Santé fixe le montant de la dotation globale, les tarifs de prestations et les missions de l'établissement comme prévu par l'article R.714-3-7 du C.S.P. (Annexe 2).

1.1.5. LES CAISSES D'ASSURANCE MALADIE

1.1.5.1. Jusqu'en 1983

Les remboursements et les demandes de prise en charge sont adressés par les hôpitaux à chaque caisse de Sécurité Sociale concernée.

Les prises en charge et les factures individuelles permettaient la gestion des dossiers de chaque assuré social.

1.1.5.2. A partir de 1984

L'établissement hospitalier n'est en relation qu'avec une seule caisse d'assurance maladie : la **caisse pivot**. Celle-ci sert de relais avec les autres caisses.

Un état mensuel des malades sortis et pris en charge par un régime d'assurance maladie est transmis à la C.P.A.M pour la gestion des dossiers individuels des assurés, et la répartition de la dotation globale entre les régimes de Sécurité Sociale.

De plus, un état trimestriel des journées d'hospitalisation par service et discipline est transmis à la C.R.A.M.

1.1.6. LA GESTION

1.1.6.1. Objectifs

Le but est d'arriver à un équilibre réel du budget entre les recettes et les dépenses d'investissement et d'exploitation selon les articles R.714-3-8, R.714-3-9 et R.714-3-10 du C.S.P. (Annexe 2).

Les sections d'investissement et d'exploitation sont définies respectivement par les articles R.714-3-11 et R.714-3-12 du C.S.P.

1.1.6.2. Comptabilité

Un décret a prévu le découpage de l'hôpital en centres de responsabilité dotés d'une structure de fonctionnement propre et de moyens coordonnés définis par *l'article R.714-3-45 du C.S.P. (Annexe 3)*.

D'autres décrets définissent la composition des groupes d'investissement et d'exploitation en séparant les recettes et les dépenses. Celles-ci sont elles-mêmes séparées en sous-groupes (charges du personnel, charges médicales, activités hospitalières...), qui sont eux-mêmes divisés en sous-comptes auxquels sont affectés un numéro particulier (6021 pour les produits pharmaceutiques, 70621 pour la dotation globale de financement, par exemple).

1.2. LA PHARMACIE HOSPITALIERE

1.2.1. DEFINITION

Depuis la *loi du 24 juillet 1987*, la pharmacie hospitalière a le même statut juridique que les services médicaux.

La *loi 92-127 du 8 décembre 1992* a redéfini les fonctions des pharmacies à usage intérieur : c'est un organisme central qui a pour fonction d'assurer l'achat, la fabrication éventuelle, la distribution des médicaments, pansements et autres produits (*article L.595-2 du C.S.P* relatifs à la création d'une pharmacie à usage intérieur, Annexe 5).

Elle assure donc une fonction :

- ⇒ de commande, réception et stockage des livraisons,
- ⇒ de contrôle des produits livrés (matières premières et médicaments préparés)
- ⇒ de fabrication de médicaments divers,
- ⇒ de distribution des produits,
- ⇒ de direction, intendance et gestion,
- ⇒ de formation des internes et externes en pharmacie.

La pharmacie doit assurer la distribution de tout produit ou médicament nécessaire 24 heures sur 24.

1.2.2. LE BUDGET GLOBAL DE LA PHARMACIE

Dans le budget de l'hôpital, les dépenses pharmaceutiques représentent environ 7 à 9% du montant total, avec 4 à 5 % du budget pour les médicaments et 3 à 4% pour les pansements.

Une pharmacie hospitalière est un service à part dans un établissement public de soins et de ce fait, son fonctionnement financier est particulier.

De plus, elle est en relation avec la C.P.A.M pour le remboursement de certains médicaments.

Le budget de la pharmacie est inclus dans la dotation globale de financement.

1.2.3. LE STOCK

Il fait partie intégrante du budget global.

La *Circulaire n°155 du 27 octobre 1969* (Annexe 5) précise qu'un stock minimum de fournitures et de médicaments correspondant à une consommation **d'un mois** doit être détenu par la pharmacie.

Toutes les précautions utiles doivent être prises pour sa bonne conservation, en particulier des réfrigérateurs ou une chambre froide sont nécessaires pour certains produits comme les interférons et les produits sanguins.

1.2.4. LES RETROCESSIONS (20),(41)

1.2.4.1 Définition

Certains médicaments utilisés par les hôpitaux et non commercialisés par les officines de ville peuvent être rétrocédés aux malades par les pharmaciens des établissements hospitaliers.

Cette rétrocession n'a lieu qu'au vu d'une ordonnance d'un médecin hospitalier qui prend en charge la responsabilité du traitement avant le relais éventuel par le médecin de ville.

Cette rétrocession peut concerner :

- ⇒ les médicaments importés n'ayant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché,
- ⇒ les spécialités pharmaceutiques avec A.M.M en attente de l'agrément pour les collectivités,
- ⇒ les médicaments dont les conditions d'administration et/ou les contrôles en cours de traitement peuvent nécessiter une conduite ou une mise en route de la thérapeutique dans le cadre de l'établissement de soins.

1.2.4.2. Le budget des rétrocessions

Il faut distinguer deux catégories de rétrocessions : les **cessions gratuites** et les **cessions payantes**.

Ces deux types de cessions sont incluses dans le budget global des pharmacies, mais les cessions payantes ne font pas partie de la dotation globale de financement, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas financées par la dotation, mais sont facturées aux Caisses d'Assurance Maladie qui remboursent le trésorier comptable.

1.2.4.3. Les cessions gratuites

Ce sont des médicaments prescrits par des praticiens hospitaliers et rétrocédés par la pharmacie hospitalière à des malades ambulatoires ou en consultation externe. Les cessions gratuites sont comprises dans la dotation globale de financement et ne sont en aucun cas facturées aux malades assurés sociaux. C'est le cas par exemple des interférons.

1.2.4.4. Les cessions payantes ou rétrocessions

La *Circulaire n° 625/77 de la C.N.A.M.T.S du 2 février 1977* (Annexe 10). précise que ce sont des médicaments rétrocédés par une pharmacie hospitalière dans le cadre d'une prescription hospitalière (comme les cessions gratuites).

Mais ils sont remboursables par les Caisses d'Assurance Maladie sur présentation de la prescription médicale signée par un médecin hospitalier et de la feuille de soins sur laquelle figurent la somme payée par l'assuré et le cachet de la pharmacie hospitalière.

Le remboursement s'effectue sur la base du prix d'achat hors taxe, majoré de 15%. Aujourd'hui, grâce au tiers payant, les assurés sociaux n'avancent plus les frais médicaux et la pharmacie facture elle-même les remboursements aux Caisses d'Assurance Maladie.

1.2.5. GESTION PAR LES PHARMACIES

La *Circulaire n°788 du 19 mars 1979* précise qu'une nomenclature comptable doit être instaurée, c'est-à-dire un classement des produits par nature, dans des sous-comptes.

La *Circulaire n°658/D/PH/M du 2 janvier 1985* relative à l'informatisation des systèmes de dispensation prévoit un guide qui doit servir de référence.

Les systèmes informatiques permettent de connaître les dépenses pharmaceutiques :

- ⇒ pour chaque service hospitalier,
- ⇒ pour les rétrocessions et les cessions gratuites,
- ⇒ par sous-comptes regroupant les classes thérapeutiques (antiémétiques ou facteurs de croissance hématopoïétiques...).

1.2.6. EN RESUME

La *Circulaire n°85/H/1809 du 18 décembre 1985* (Annexe 13) précise la mise en œuvre de la dotation globale dans les établissements hospitaliers :

- Lorsque le malade est hospitalisé, tous les médicaments ou produits sont inclus dans la dotation globale.
- Lors des consultations externes, les médicaments sont soit inclus dans la dotation globale, s'ils sont utilisés sur place, soit facturés sur la base du prix d'achat majoré de 15%, s'ils sont rétrocédés.
- Les produits sanguins sont facturés au prix de cession et sont exclus de la dotation globale.
- Les médicaments délivrés par les pharmacies hospitalières à des malades ambulatoires sont :
 - inclus dans la dotation globale lorsque leur cession est gratuite (interférons α),
 - exclus de la dotation globale lorsque leur cession est payante (Cyclosporine).
- Sont inclus dans la dotation globale les médicaments dispensés au personnel des établissements hospitaliers.

1.3. LES MEDICAMENTS HOSPITALIERS

1.3.1. DEFINITION

Tout médicament à usage humain répondant à la définition de *l'article L.511 du C.S.P* (Annexe 6) et possédant une A.M.M prévue dans *l'article L.601 du C.S.P.* (Annexe 8), peut être dispensé par la pharmacie hospitalière, seulement dans le cas où il est agréé aux collectivités selon *l'article L.618 du C.S.P.* (Annexe 9).

A ce titre, d'après le *Décret n°82-253 du 16 mars 1982* (Annexe 10), la commission de transparence créée en 1980 est chargée de proposer la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités publiques.

1.3.2. LA RESERVE HOSPITALIERE (40)

Sont compris dans la réserve hospitalière, tous les médicaments qui ne sont pas dispensés en dehors d'un établissement hospitalier, et qui ne sont donc pas fournis par les officines de ville.

En effet, outre les spécialités agréées aux collectivités, d'autres médicaments peuvent être délivrés par les pharmacies hospitalières.

On distingue :

- ⇒ les médicaments avec A.M.M,
- ⇒ les médicaments sans A.M.M.

1.3.2.1. Les médicaments sans A.M.M

Ils sont définis par *l'article L.601-2 du C.S.P.* (Annexe 9).

Ces médicaments font l'objet d'une **Autorisation Temporaire d'Utilisation** ou **A.T.U.**

Il s'agit de médicaments en cours d'expertise ou de médicaments répondant à un besoin thérapeutique particulier, comme c'est le cas pour les maladies graves, les médicaments non remplaçables, les médicaments faisant l'objet d'une demande d'A.M.M et ayant des preuves suffisantes d'efficacité et de sécurité.

- Les médicaments importés :

Lorsqu'un médicament étranger n'ayant pas d'équivalent sur le marché français fait l'objet d'une demande par un médecin hospitalier qui en atteste sa responsabilité, les établissements publics peuvent faire une demande d'importation, accompagnée des justificatifs techniques et médicaux auprès des services compétents, et les délivrer directement aux malades sur présentation d'une ordonnance.

- Les médicaments en essai clinique :

D'après la loi du 20 décembre 1988 sur les essais thérapeutiques :

- ◇ le prescripteur doit avoir le consentement du malade et l'accord du Comité Consultatif de Protection des Personnes (*article R.2001 du C.S.P*, Annexe 15).
- ◇ le laboratoire fournit gratuitement les produits de l'essai et précise les protocoles thérapeutiques (indications retenues, critères d'inclusion et d'exclusion).

De nouvelles directives Européennes proposent une différenciation des A.T.U en A.T.U. de "cohorte" ou de "produit" lorsque les médicaments sont destinés pour un groupe de malade et en A.T.U. "nominatives" lorsqu'ils sont destinés à un malade nommément désigné.

1.3.2.2. Les médicaments avec A.M.M

Un médicament possédant une A.M.M en France ne pourra être dispensé à l'hôpital que s'il a obtenu l'agrément pour les collectivités (sauf cas d'urgence), selon la liste établie par le ministère de la santé et au sens de l'article L.618 du C.S.P (Annexe 9).

Ces médicaments sont achetés aux laboratoires pharmaceutiques qui les fournissent aux hôpitaux selon la présentation "modèle hôpital" ou exceptionnellement selon le modèle destiné au public, mais dépourvu de vignette, comme défini dans l'article L.625 du C.S.P. (Annexe 10).

Les médicaments sont délivrés aux malades ambulatoires au vu d'une ordonnance rédigée par un praticien hospitalier au sens de l'article L.356 du C.S.P.

1.3.3. LES MEDICAMENTS SOUMIS A PRESCRIPTION RESTREINTE

Ils sont définis dans l'article R.5143-5-1 du 2 décembre 1994 (Annexe 10).

Certains médicaments possédant une A.M.M ou une ATU peuvent être classés dans une ou plusieurs des catégories de prescriptions restreintes qui sont :

- ⇒ les médicaments réservés à l'usage hospitalier,
- ⇒ les médicaments soumis à prescription initiale hospitalière,
- ⇒ les médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant traitement.

* Comme on l'a vu, les médicaments réservés à l'usage hospitalier suivent l'article R.5143-5-2 du C.S.P.

* Les médicaments à prescription initiale hospitalière suivent l'article R.5143-5-3 du C.S.P. Leur prescription initiale est réservée à un médecin, chirurgien-dentiste ou une sage-femme répondant aux conditions fixées par l'article L.356 du C.S.P.

- * Les médicaments nécessitant **une surveillance particulière pendant le traitement** obligent les patients lors de leur prescription à passer les examens périodiques justifiés par la gravité des effets indésirables de leur emploi. C'est le cas pour le *Cognex*[®] délivré après lecture du carnet de suivi où sont reportés les résultats d'analyses médicales.

1.3.4. LES MEDICAMENTS D'EXCEPTION

Leurs conditions de dispensation sont rappelées par *le décret n°94-1031 du 2 décembre 1994*, puis par *l'arrêté du 8 décembre 1994*. Enfin la *Circulaire du 5 septembre 1995 de la C.P.A.M.* précise leur mise en application.

Ce sont des médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises. Ils sont accompagnés d'une fiche d'information thérapeutique établie pour chaque médicament.

Ils ne sont remboursables que dans le cadre des indications prévues par la fiche et si le prescripteur utilise **"l'ordonnance de médicaments d'exception"** comportant 4 volets autocopiants.

Ces médicaments sont mis sur le marché avec une vignette blanche bordée de vert.

Certains médicaments relèvent à la fois de la prescription restreinte et des dispositions du médicament d'exception (*Modiodal*[®], *Bétaféron*[®]...).

1.3.5. LES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES

D'après *l'article L.511-1 du C.S.P* (Annexe 6), on reconnaît comme préparation magistrale tout médicament préparé (à la pharmacie hospitalière) sur prescription médicale, selon les indications de la Pharmacopée, en raison de l'absence de spécialités pharmaceutiques disponibles ou adaptées, et destiné à être dispensé par l'établissement.

Suite au *décret du 12 décembre 1989* et à *l'arrêté du 12 juillet 1989*, la *Circulaire du 12 décembre 1989* (Annexe 14). précise que seules les préparations hospitalières prescrites par un médecin hospitalier sont prises en charge par la Sécurité Sociale.

Deuxième Partie

LA PHARMACIE DE L'HOPITAL A.MICHALON

2.1. LE BUDGET GLOBAL

2.1.1. LES DEPENSES HOSPITALIERES (graphiques page 22 et 23)

2.1.1.1. Les chiffres

Les dépenses pharmaceutiques tiennent un place importante dans le budget d'un établissement hospitalier (environ 13%).

Au C.H.U de Grenoble, elles dépassent depuis l'année 1995 **les 100 millions de francs**, toutes dépenses confondues.

Elles sont incluses dans la dotation globale de financement.

2.1.1.2. L'évolution

Les dépenses pharmaceutiques sont en constante augmentation depuis dix ans : en 1987, elles s'élevaient à 44 Millions de francs et atteignent pour l'année 1996 **les 116 Millions de francs**, soit une multiplication par deux fois et demi.

L'augmentation est variable selon les années, avec une moyenne d'environ 9% de plus par an et un maximum de 15% pour les années 1992 et 1995.

2.1.1.3. La répartition (graphique page 24)

Depuis 1991, sont compris dans le budget global : les dépenses pour les services médicaux, les rétrocessions, les radio-isotopes, les Produits Sanguins Stables et le stock des médicaments.

On a calculé aussi la consommation selon 3 axes, c'est à dire que les médicaments ont été regroupés par types d'indications qui sont :

- ⇒ les maladies virales,
- ⇒ les cancers,
- ⇒ les greffes d'organes.

2.1.2. LES CLASSES THERAPEUTIQUES PARTICULIERES

Ce sont les P.S.S et les radio-isotopes qui représentent chacun environ 10% du budget de la pharmacie, soit 10 millions de francs (plus ou moins selon les années).

2.1.2.1. Les radio-isotopes

Ce sont les produits utilisés en radiothérapie par le service de médecine nucléaire et par certains laboratoires d'analyses biologiques. Ils sont dangereux à manipuler et sont coûteux.

Ils sont intégrés au budget global de la pharmacie et représentent **9 millions** de francs pour l'année 1996, soit environ 8% du budget.

2.1.2.2. Les Produits Sanguins Stables (graphique page 25)

Appelés P.S.S ou Médicaments Dérivés du Sang, ils tiennent depuis 1995, une place importante dans le budget de la pharmacie.

Avant 1995, ils étaient pris en charge par le Centre de Transfusion Sanguine, qui s'occupait de leur délivrance. Aujourd'hui, ils sont stockés à la pharmacie centrale qui dispense elle-même ces produits et assure leur suivi depuis leur livraison à la pharmacie jusqu'à leur dispensation aux services et leur administration aux patients, comme la loi sur les produits d'origine humaine le prévoit; c'est la notion de traçabilité de ces produits.

Pour l'année 1996, ils ont occasionné **11,5 millions** de francs de dépenses (soit 10% du budget global des médicaments), dont 9 MF en dépenses hospitalières (Albumine) et 2,5 MF en rétrocessions (Facteur VIII).

Aujourd'hui, plusieurs de ces produits ne sont plus d'origine humaine, mais sont fabriqués par génie génétique, ce qui limite les risques de contamination : c'est le cas du *Recombinat*[®] et du *Kogenat*[®] qui sont des Facteurs VIII recombinants.

2.1.3. LE STOCK MEDICAL

Il représentait 2,8 Millions de francs en médicaments pour l'année 1992 (environ 3% du budget) et il est d'environ **7 millions** de francs pour l'année 1996, dont 1 MF pour les P.S.S. (soit 6% du budget pharmaceutique).

On remarque que l'intégration des P.S.S dans la pharmacie hospitalière a beaucoup augmenté le budget du stock (20% en volume). De plus ces produits nécessitent des moyens importants de mise en œuvre pour leur conservation qui doit se faire en milieu réfrigéré et oblige à l'installation de chambres froides pour éviter la rupture de la chaîne du froid.

2.1.4. LES RETROCESSIONS (graphique page 26)

Ce sont tous les médicaments délivrés à des malades ambulatoires et non compris dans les dépenses des services médicaux.

Les patients doivent venir chercher leurs médicaments tous les mois à l'hôpital.

2.1.4.1. Les cessions gratuites

En font partie tous les médicaments délivrés par la pharmacie centrale à des malades ambulatoires, gratuitement sur présentation de la carte d'assuré social.

Ces dépenses sont incluses dans la dotation globale de financement et représentent environ 10% du budget global, soit près de **13 millions** pour 1996.

Parmi les cessions gratuites, on retrouve trois principales classes thérapeutiques qui sont :

- ⇒ les interférons,
- ⇒ les antiviraux anti-V.I.H,
- ⇒ les facteurs de croissance.

2.1.4.2. Les cessions payantes ou rétrocessions

Les dépenses correspondantes aux cessions payantes ne sont pas comprises dans la dotation globale de financement, mais sont quand même imputables au budget global de la pharmacie.

Elles représentent plus de 16 millions de francs pour l'année 1996.

Les médicaments dispensés aux assurés sociaux sont ensuite facturés par la pharmacie à la C.P.A.M. qui effectuera les remboursements, non pas auprès de la pharmacie, mais au trésorier du C.H.U qui les inclura dans les recettes subsidiaires (qui comportent entre autre la vente d'actes spéciaux de laboratoires, la vente de certains produits...).

La pharmacie ne récupère donc pas les recettes correspondantes aux rétrocessions.

Parmi ces rétrocessions, plusieurs classes thérapeutiques occasionnent de fortes dépenses, notamment :

- ⇒ les immunosuppresseurs dont la Ciclosporine,
- ⇒ les P.S.S.,
- ⇒ les antiémétiques...

2.1.5. LA GESTION

2.1.5.1. Le budget prévisionnel

Il est calculé par rapport aux dépenses de l'exercice précédent et aux prévisions de changement pour les médicaments (comme une sortie de réserve hospitalière ou l'inclusion de nouveaux produits dans le budget).

Le budget primitif est de 112 millions de francs pour l'année 1997.

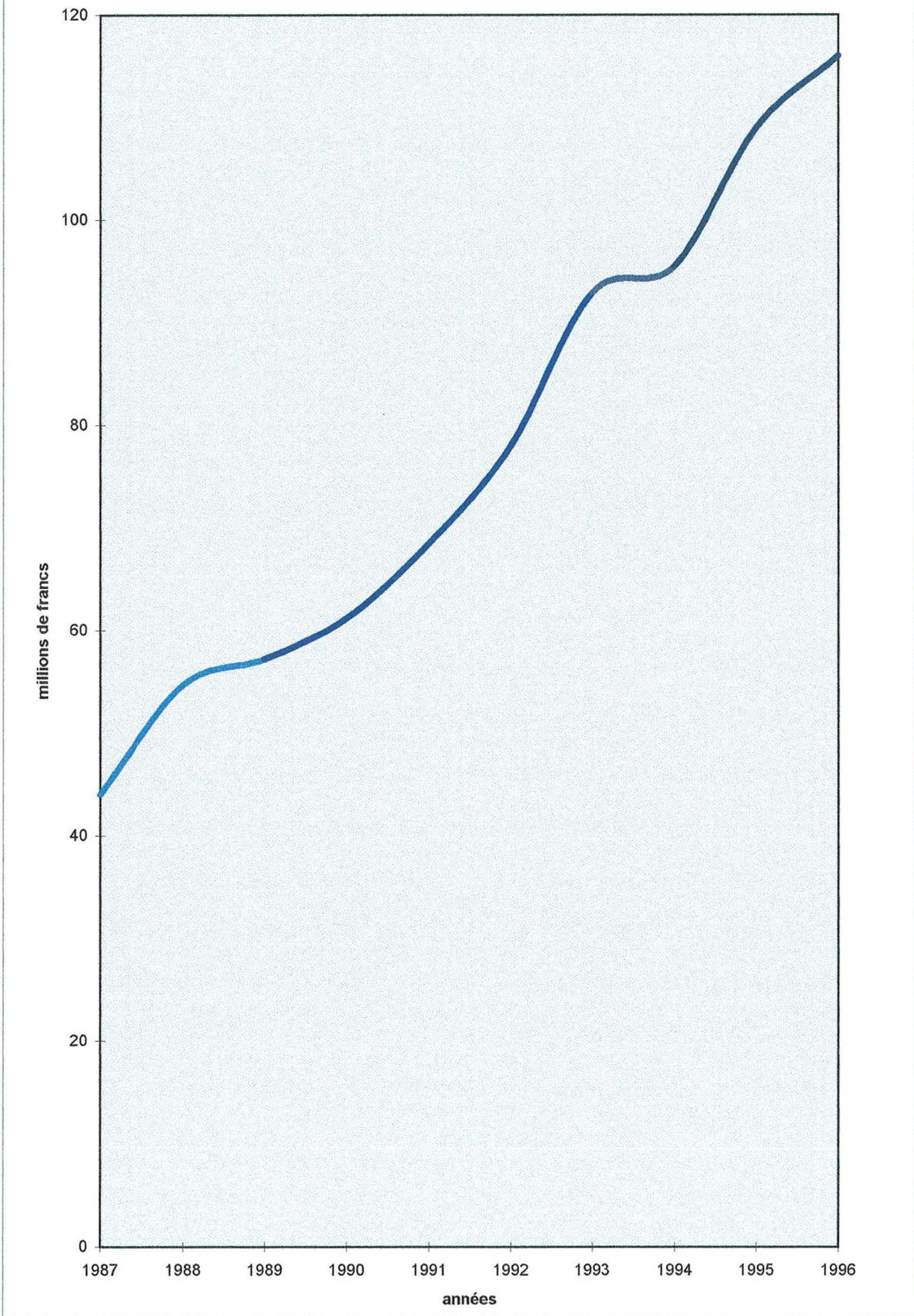
2.1.5.2. Les dettes

Lorsqu'approche de la fin de l'exercice budgétaire d'une année et que la dotation globale n'est pas suffisante pour couvrir toutes les dépenses, des décisions modificatives peuvent être prises pour rallonger le budget.

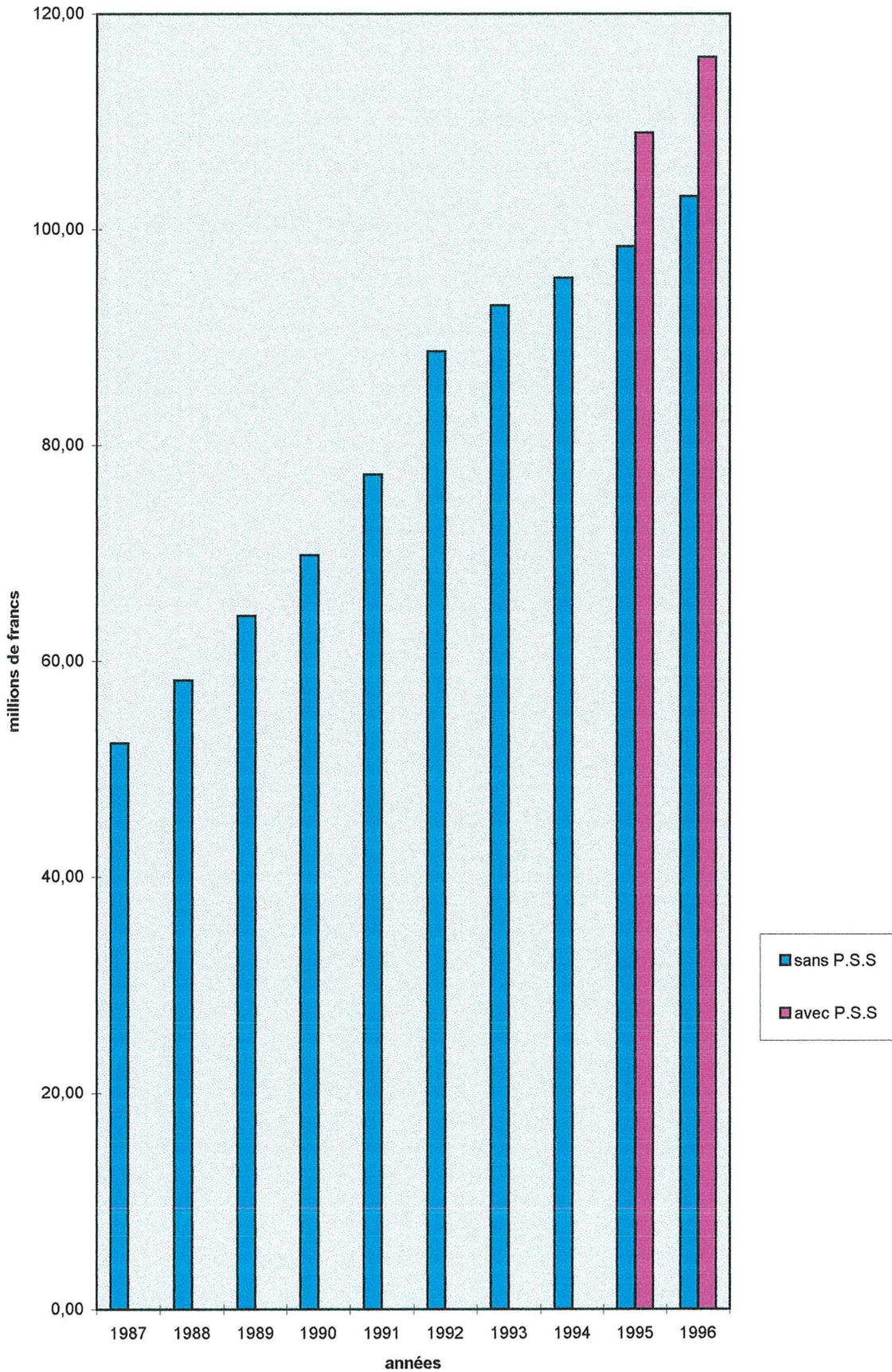
La dette est compensée :

- ◇ soit par les recettes subsidiaires si le financement est possible,
- ◇ soit par l'argent économisé par certains services médicaux de l'hôpital,
- ◇ Soit par des budgets particuliers accordés par la Tutelle.

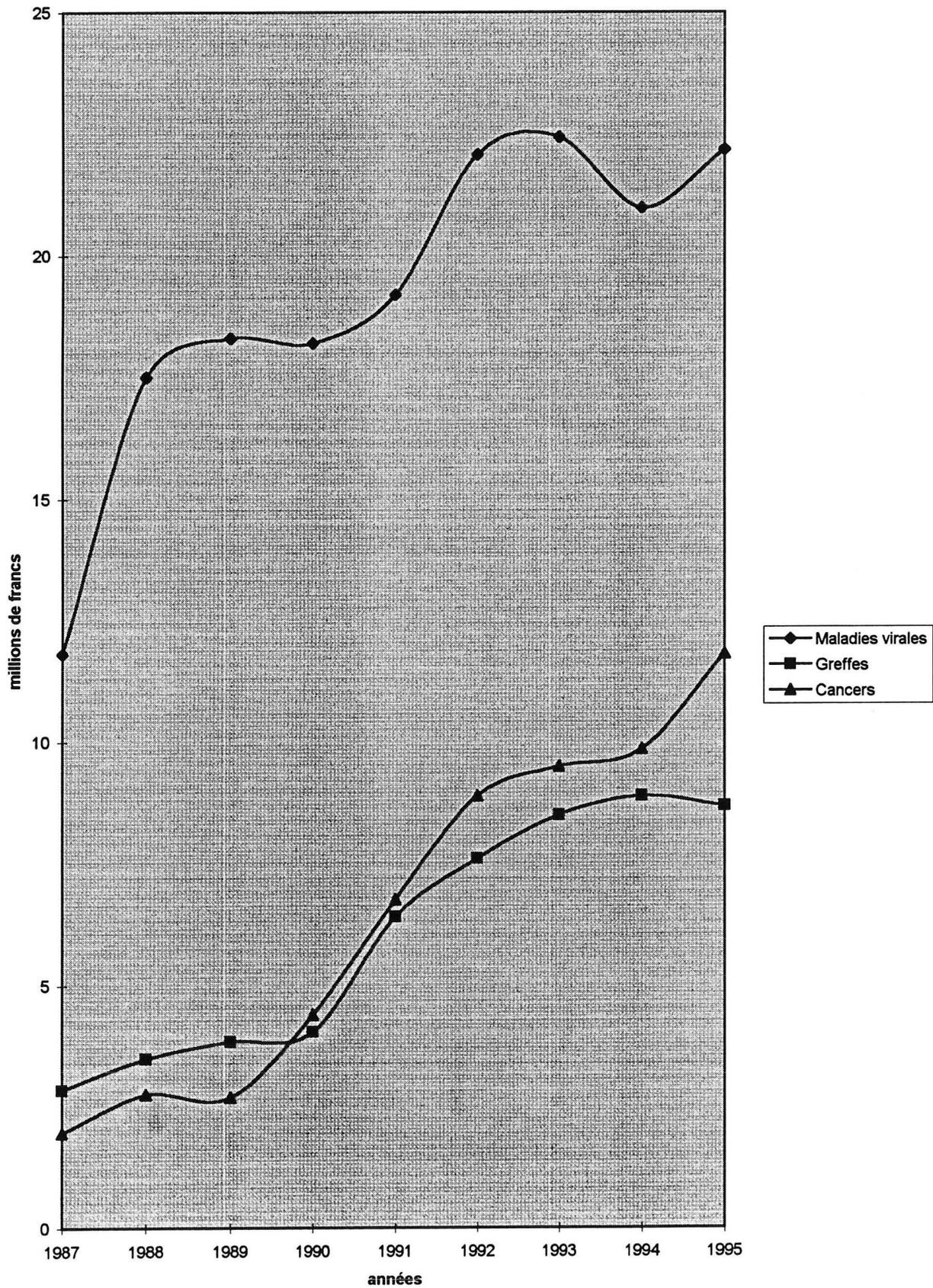
Dépenses globales de la Pharmacie



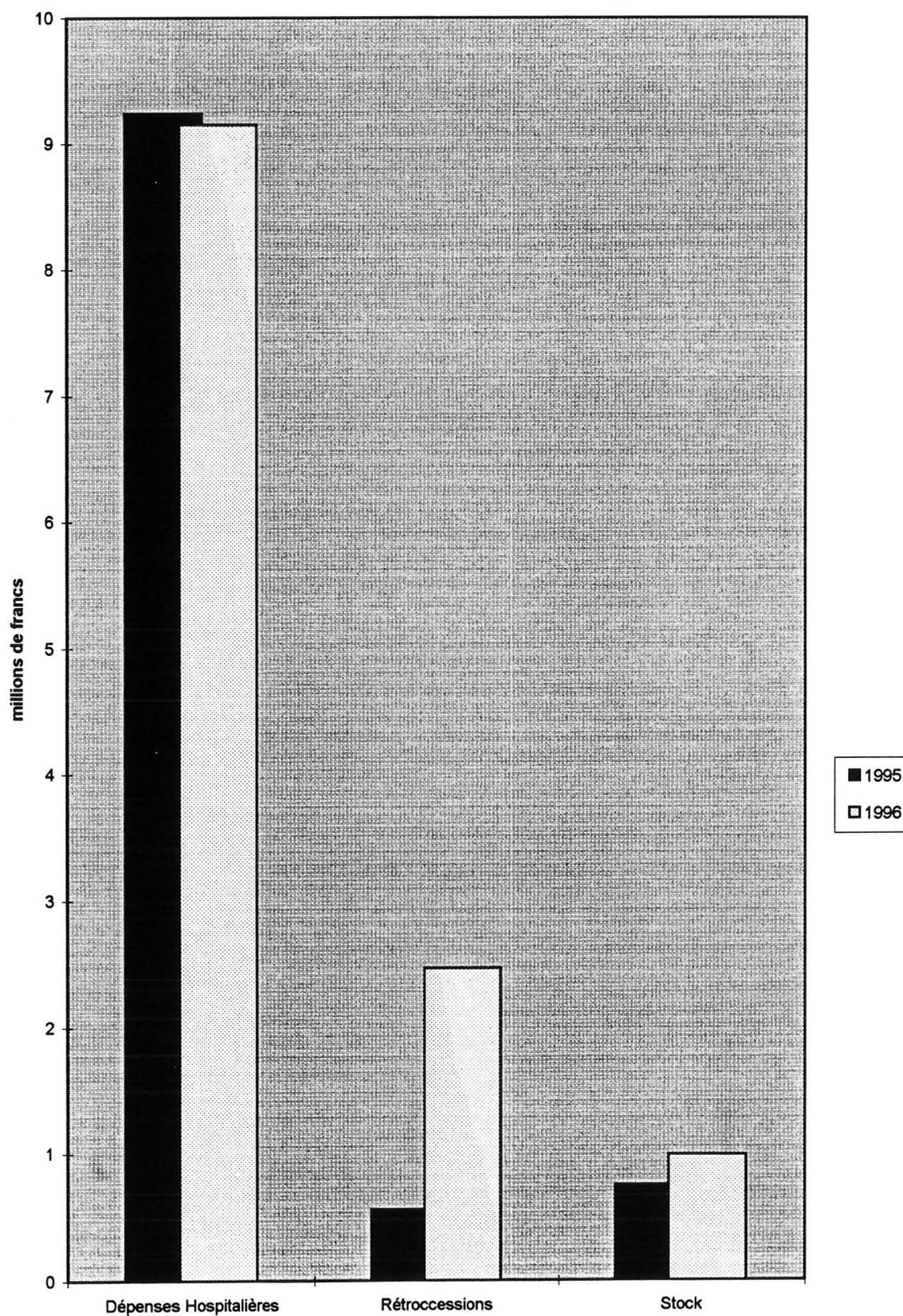
Dépenses globales de la Pharmacie



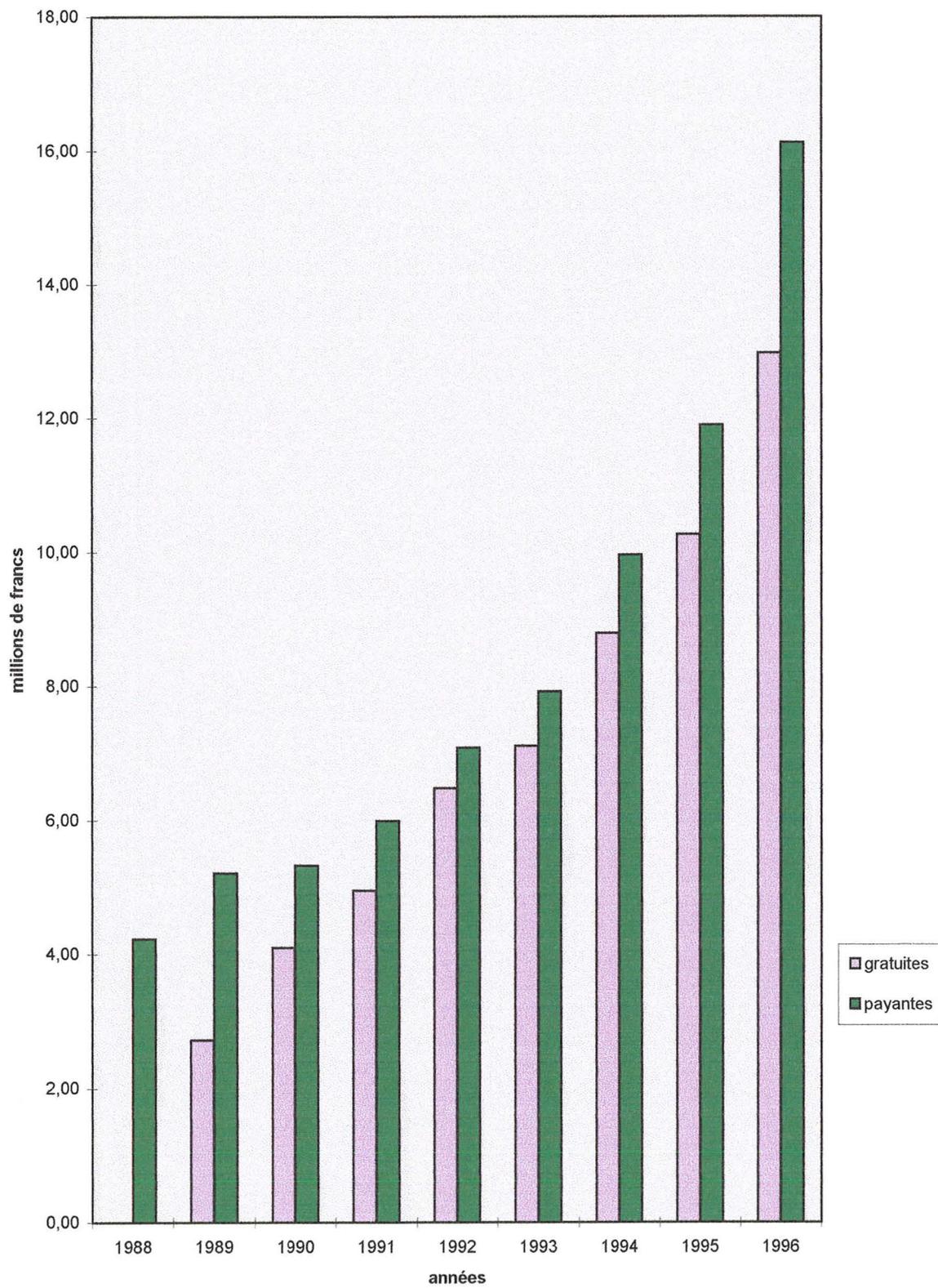
Consommation selon 3 axes



Produits Sanguins Stables



Retrocessions de la Pharmacie



2.2. LES CLASSES THERAPEUTIQUES DU BUDGET MEDICAL

(graphiques pages 31 à 34)

Les dépenses hospitalières médicamenteuses sont classées, tous types de dispensation confondus (services médicaux ou rétrocessions), en sous-comptes, selon les classes thérapeutiques et leur consommation est calculée chaque année.

Douze classes occasionnent des dépenses importantes en dehors des radio-isotopes et des P.S.S.

Elles sont rangées ici dans l'ordre décroissant de leur valeur.

2.2.1. LES ANTIBIOTIQUES

Ils sont responsables de plus de 10% des dépenses hospitalières avec un peu plus de **13 millions** de francs.

Ils sont utilisés dans tous les services, en prévention et en traitements curatifs des infections bactériennes.

Le plus utilisé est le *Fortum*[®] (Céphalosporine).

2.2.2. LES ANTIVIRAUX

C'est une classe très importante puisqu'en font partie les antiviraux utilisés contre les Herpès virus ou le Cytomégalo-virus (*Cymevan*[®], *Foscavir*[®]), ainsi que les antirétroviraux utilisés pour le traitement des malades atteints du SIDA.

Ces produits sont extrêmement coûteux et en constante évolution.

Le *Retrovir*[®] A.Z.T ou Zidovudine est le plus consommé mais d'autres antirétroviraux sont beaucoup utilisés comme le *Videx*[®] (Didanoside), l'*Hivid*[®] (Zalcitabine), ainsi que des médicaments nouveaux : *Crixivan*[®], *Epivir*[®], *Invirase*[®], *Norvir*[®], *Zerit*[®]...

Ils ont fait partie des cessions gratuites et cumulent un total de **10 millions** de francs pour 1996, soit une augmentation de 48% par rapport à 1995.

Depuis le 1^{er} janvier 1997 ils sont facturés à la C.P.A.M à prix coûtant.

2.2.3. LES IMMUNOSUPPRESSEURS

Cette classe thérapeutique est également très coûteuse avec **9 millions** de francs de dépenses pour 1996.

Ces médicaments sont utilisés pour diminuer ou affaiblir les défenses immunitaires; ils sont prescrits notamment en traitement à vie dans le cas des greffes d'organes.

Le chef de file est la Ciclosporine (*Sandimmun*[®] et maintenant *Neoral*[®]), qui était responsable à elle toute seule de 6 MF de dépenses pour 1995 et de **6,6 millions** de francs en 1996.

Ces produits font partie des rétrocessions payantes et les malades doivent venir les chercher à l'hôpital tous les mois, comme pour les médicaments en officine. On parle du passage en ville depuis dix ans...

2.2.4. LES CYTOSTATIQUES

Ces médicaments, utilisés dans le traitement des cancers, sont uniquement réservés à l'usage hospitalier, et les mélanges sont préparés extemporanément à la pharmacie pour répondre aux demandes de chimiothérapies des différents services médicaux.

Ils exigent donc aussi une dépense en personnel qualifié pour ces préparations et des locaux stériles spécifiques.

Leur budget en 1996 était de **6,5 millions** de francs. On peut citer parmi ces médicaments le *Taxol*[®] (cancer des ovaires) ou le *Paraplatine*[®].

2.2.5. IMMUNOSTIMULANTS

Les principaux médicaments de cette classe sont les Interférons alpha avec les spécialités *Introna*[®] et *Roferon*[®].

Ils sont utilisés pour stimuler les défenses immunitaires et sont principalement indiqués dans le traitement de certains cancers et les hépatites chroniques virales B et C.

Ils font partie des cessions gratuites avec l'*Imukin*[®].

Leur consommation de **4,7 millions** de francs est restée stable depuis 1994, malgré le passage en ville des dosages à 3 Mi U./ml d'interféron alpha.

2.2.6. LES HORMONES DE CROISSANCE

Elles doivent être conservées en chambre froide.

Elles ont été fournies sous contrôle de l'association "France Hypophyse" pour chaque patient.

Elles ne font pas l'objet de facturation ni de commande et les pharmacies hospitalières n'interviennent pas dans le paiement : tout se règle entre la pharmacie de l'Assistance Publique de Paris et la C.N.A.M.

Leur prescription est en augmentation régulière et atteignait les **4 millions** de francs en 1995. On peut citer comme exemple le *Genotonorm*[®].

2.2.7. LES OPACIFIANTS RADIO

Ces médicaments sont utilisés pour tous les examens radiographiques réalisés à l'hôpital Michallon (radiographies, IRM, scanner...).

Ils ont coûté **3,5 millions** de francs en 1996 et le plus utilisé est l'*Hexabrix 320*[®] (acide ioxaglique).

2.2.8. LES FACTEURS DE CROISSANCE

C'est une classe de médicaments assez récente (1992), qui a pris de l'ampleur depuis 1995.

Ce sont des facteurs de croissance hématopoïétiques indiqués dans le traitement des neutropénies sévères chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive avec greffe de moelle, les neutropénies congénitales, cycliques ou idiopathiques. Ils sont aussi utilisés après la chimiothérapie cytotoxique pour diminuer les épisodes fébriles et les risques infectieux.

Les principaux sont le *Granocyte*[®] (Legogastrim), le *Neupogen*[®] (Filgastrim), le *Leucomax*[®] (Adesleukine).

Ils font partie aussi des cessions gratuites. Leur consommation a diminué en 1996 mais ils occasionnent tout de même **3 millions** de francs de dépenses pour 1996.

2.2.9. LA NUTRITION PARENTERALE

Un service spécialisé s'occupe de fabriquer, en milieu stérile, les poches spécifiques à la nutrition parentérale.

Les flacons de lipides, glucides (solutés glucosés), acides aminés, vitamines sont fournis par la pharmacie centrale.

De plus, la pharmacie fournit aussi des poches pour nutrition parentérale, toutes prêtes à l'emploi : ce sont des poches, plus ou moins caloriques, qui peuvent être rétrocédées en cessions payantes.

La consommation budgétaire de ces produits est stable depuis 1989 et s'élève à environ **2,8 millions** de francs.

2.2.10. LES HEPARINES ET FIBRINOLYTIQUES

Ce sont des médicaments utilisés pour prévenir les accidents de coagulation, en traitement préventif des accidents thromboemboliques veineux et artériels, ou en traitement curatif des thrombophlébites, embolies pulmonaires et infarctus du myocarde.

On peut citer par exemple l'*Actilyse*[®] (Alteplase).

Leur consommation est stable depuis 1989 et avoisine les **2,7 millions** de francs.

2.2.11. LES ANTIEMETIQUES

Ils sont utilisés comme anti-vomitifs puissants (inhibiteurs des récepteurs 5 HT3 à la sérotonine) en même temps que l'utilisation des cytostatiques en chimiothérapie. Les spécialités sont le *Kytri*[®] (Granisetron) et le *Zophren*[®] (Ondansetron).

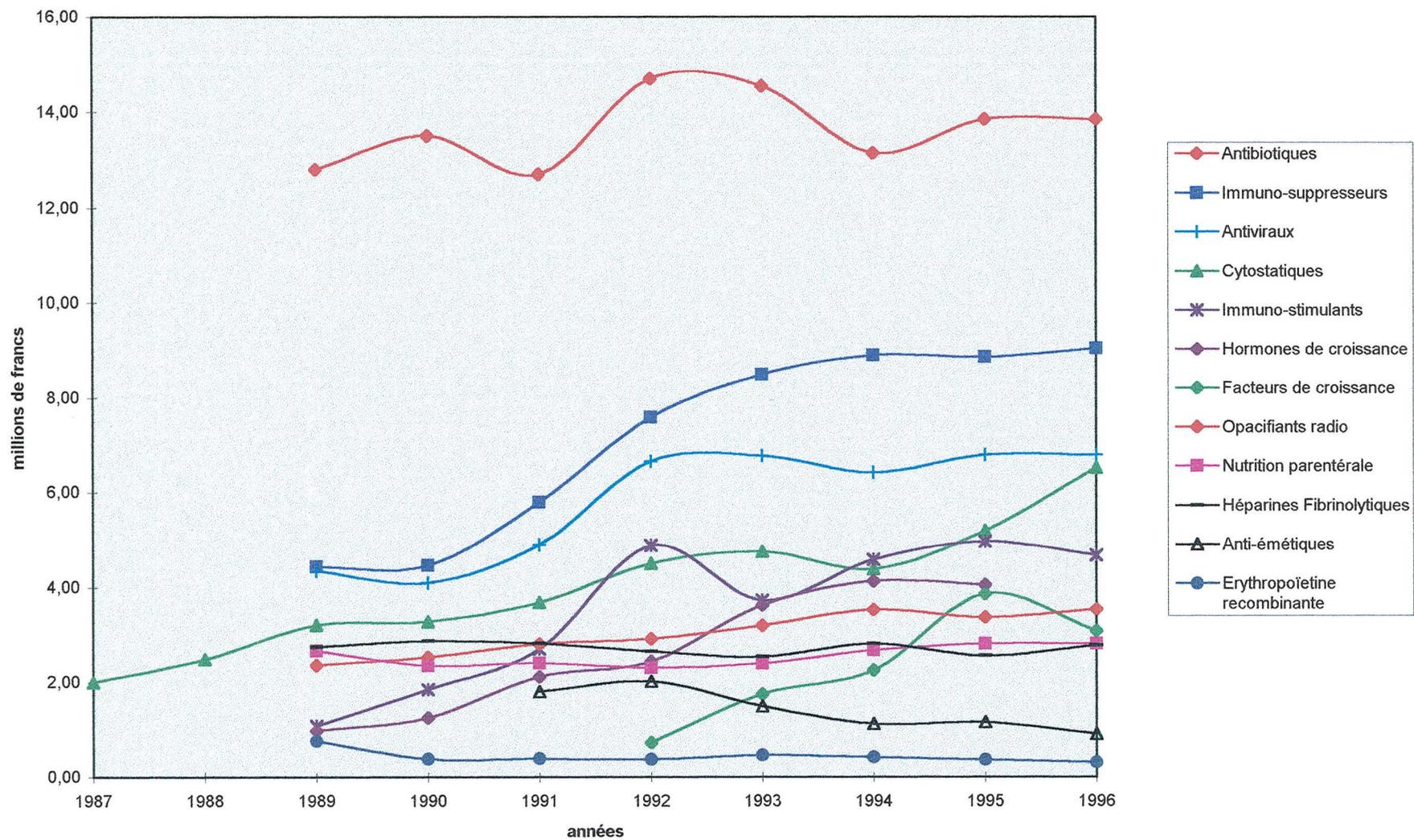
Leur consommation a tendance à diminuer depuis 1993, mais ces médicaments restent coûteux et la facture est d'environ **1 million** de francs pour 1996.

2.2.12. L'ERYTHROPOIETINE RECOMBINANTE

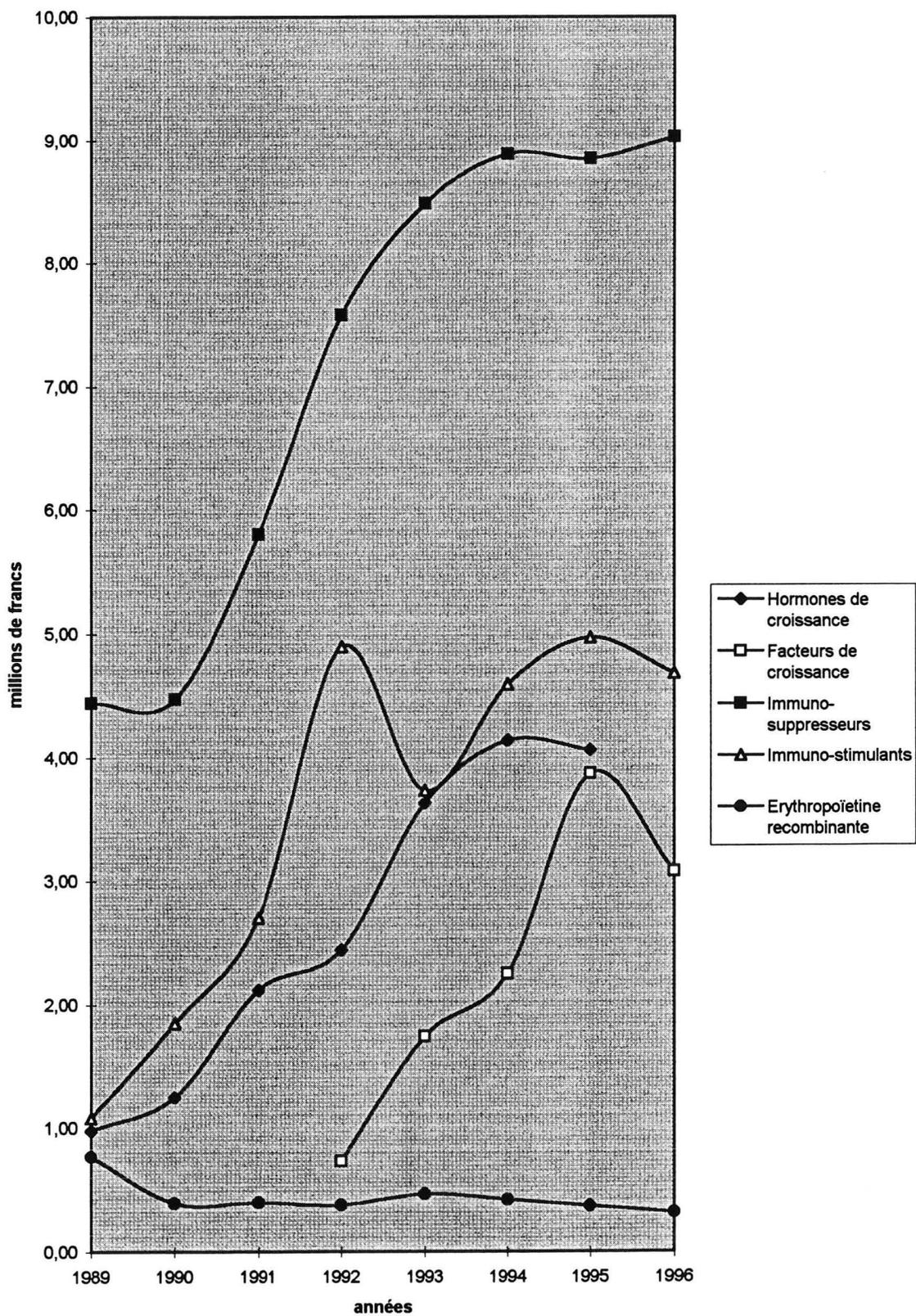
A elle seule elle est responsable de **400 000 francs** de dépense avec les deux spécialités : *Eprex*[®] (Epoétine alpha) et *Recormon*[®] (Epoétine bêta).

Elle stimule la formation des hématies à partir de la moelle osseuse et est indiquée dans le traitement des anémies des insuffisants rénaux, des anémies chez les cancéreux et est utilisée lors des prélèvements autologues.

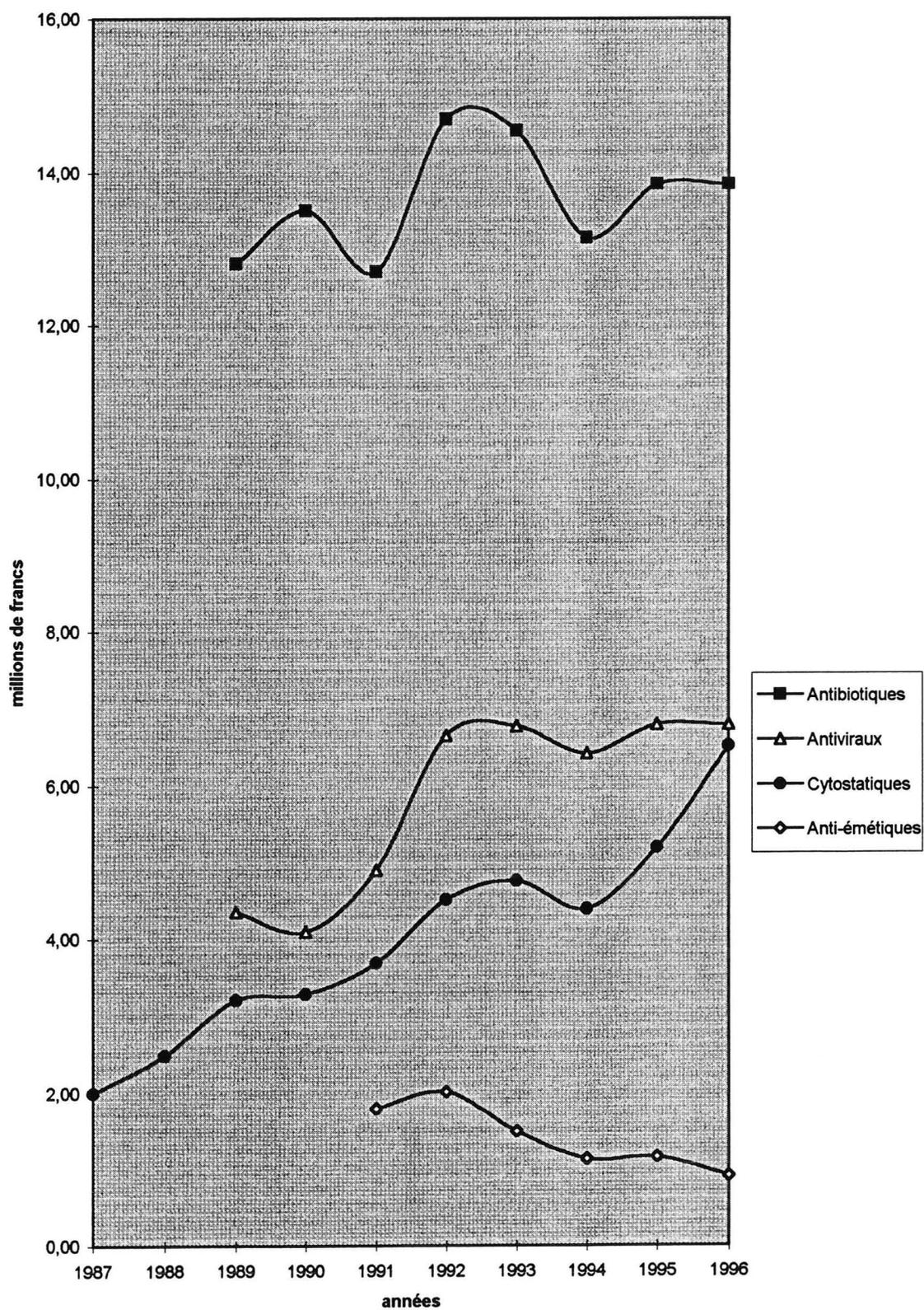
Consommation par classes thérapeutiques



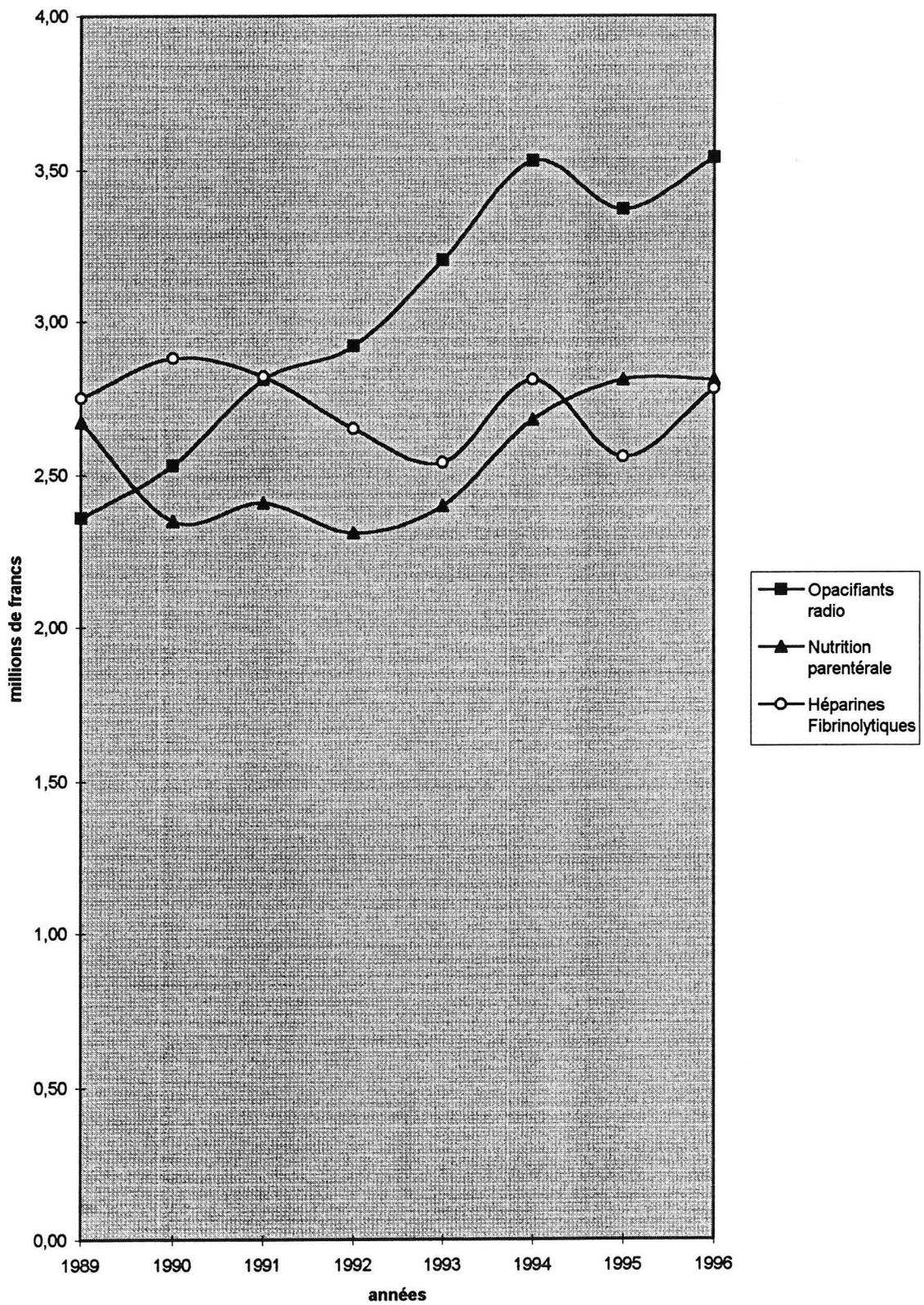
Consommation



Consommation



Consommation



2.3. LES RETROCESSIONS

2.3.1. LES CESSIONS GRATUITES (graphique page 38)

Trois principales classes de médicaments sont rétrocédées gratuitement à certains malades, sur présentation d'une ordonnance hospitalière.

Les cessions gratuites sont passées de 8,8 millions de francs en 1994 à presque **13 millions** en 1996.

2.3.1.1. Les Immunostimulants (graphique page 39)

C'est environ 35% des cessions gratuites, soit **4,5 millions** de francs et se sont les interférons α qui sont délivrés pour le traitement des hépatites chroniques B et C.

La spécialité *Introna*[®] compte pour les 2/3 des dépenses et *Roferon*[®] pour le reste. Depuis 3 ans, leur consommation est stable et a légèrement diminuée en 1996, mais l'effet du passage en ville n'est pas significatif.

2.3.1.2. Les Antiviraux (graphique page 40)

Leur consommation a doublé entre 1995 et 1996, avec une augmentation de 3 millions de francs et **6,8 millions** au total.

C'est la classe thérapeutique la plus en évolution ces dernières années, puisque de nouveaux traitements pour les malades atteints du SIDA sont sans cesse trouvés. Les patients sont traités à l'hôpital de jour.

Plusieurs nouveaux antiviraux sont apparus en 1996 et sont des médicaments coûteux : *Crixivan*[®], *Zerit*[®], *Epivir*[®]...

Les autres spécialités sont toujours utilisées comme le *Retrovir*[®] qui est responsable de 40% des dépenses (2,5 MF pour l'année 1996).

2.3.1.3. Les Facteurs de croissance (graphique page 41)

Leur dispensation est gratuite et a diminué pour l'année 1996 où elle reste à **1,6 million** de francs.

Ce sont également des produits très coûteux et qui nécessitent une prescription spéciale.

2.3.2. LES RETROCESSIONS (graphique page 42)

Différentes classes de médicaments en font parties et totalisent un montant de 7,9 millions de francs en 1993 et de **16 millions** pour 1996.

2.3.2.1. Les Immunosuppresseurs (graphique page 43)

Les Immunosuppresseurs sont responsables d'environ 40% des cessions payantes, soit 6,6 millions en 1996.

Deux nouveaux médicaments, *Neoral*[®] et *Prograf*[®] sont rétrocédés à partir de 1996, ce qui fait que les dépenses en *Sandimmun*[®] ont diminuées de moitié.

2.3.2.2. Les Produits sanguins (graphique page 44)

Ils font partie du budget de la pharmacie depuis 1995 et comptent pour 15% des cessions payantes soit 2,4 millions de francs.

Arrivent en tête les facteurs VIII recombinant dont le *Recombinate*[®] responsable de 440 000 francs de dépense en 1996, soit 2,8 fois plus qu'en 1995.

2.3.2.3. Les Antifongiques (graphique page 45)

Deux principaux médicaments sont utilisés pour les infections à champignons : le *Sporanox*[®] pour 580 000 francs et le *Triflucan*[®] pour 190 000 francs en 1996.

Leur consommation augmentent sans cesse et ils sont indiqués pour les affections opportunistes des malades atteints du SIDA : 770 000 francs au total.

2.3.2.4. Les Antibiotiques (graphique page 46)

Ils ont été rétrocédés pour 500 000 francs en 1996 (200 000 F en 1995).

La principale classe responsable est le groupe des Céphalosporines, avec en tête de liste le *Fortum*[®] (215 000 F de dépenses pour 1996).

Suivent derrière, les Glycopeptides (*Targocid*[®] et *Vancocine*[®]), les Ureïdopénicillines (surtout la *Tazocilline*[®]), les Quinolones, les Aminosides, les Macrolides, les Imidazolés et les antibiotiques divers.

2.3.2.5. Les Antiémétiques (graphique page 47)

Leur rétrocession a coûté 100 000 francs pour 1996, ce qui est moins qu'en 1995 (170 000 F).

Le *Zophren*[®] est le plus utilisé (60% des antiémétiques).

2.3.2.6. Les Antiasthmatiques (graphique page 48)

Bien qu'ils ne soient pas comptabilisés dans un sous-compte particulier, ils représentent à eux seuls, 170 000 francs de rétrocessions.

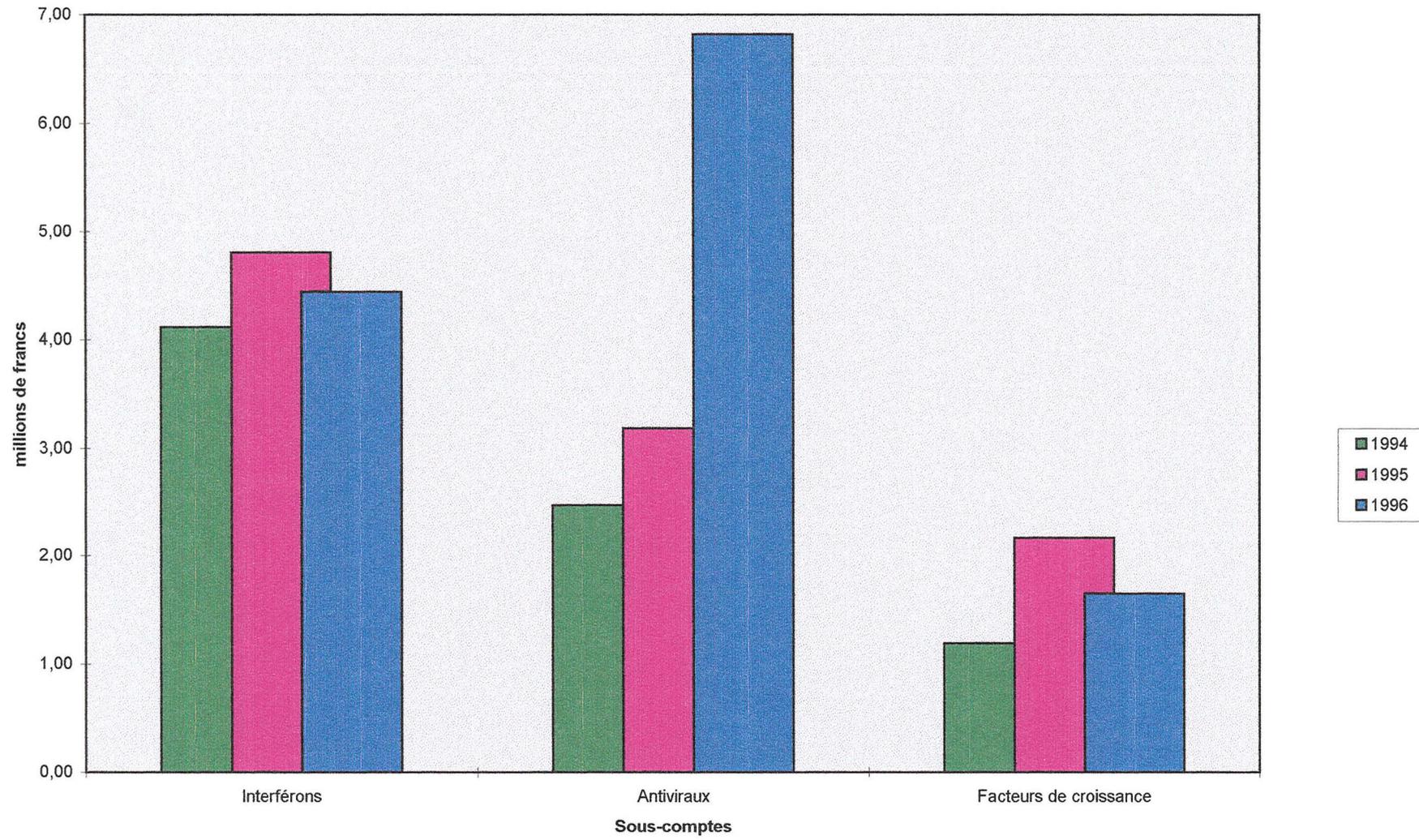
Les principaux sont l'*Atrovent*[®] (120 000 F), la *Ventoline*[®] et le *Bricanyl*[®].

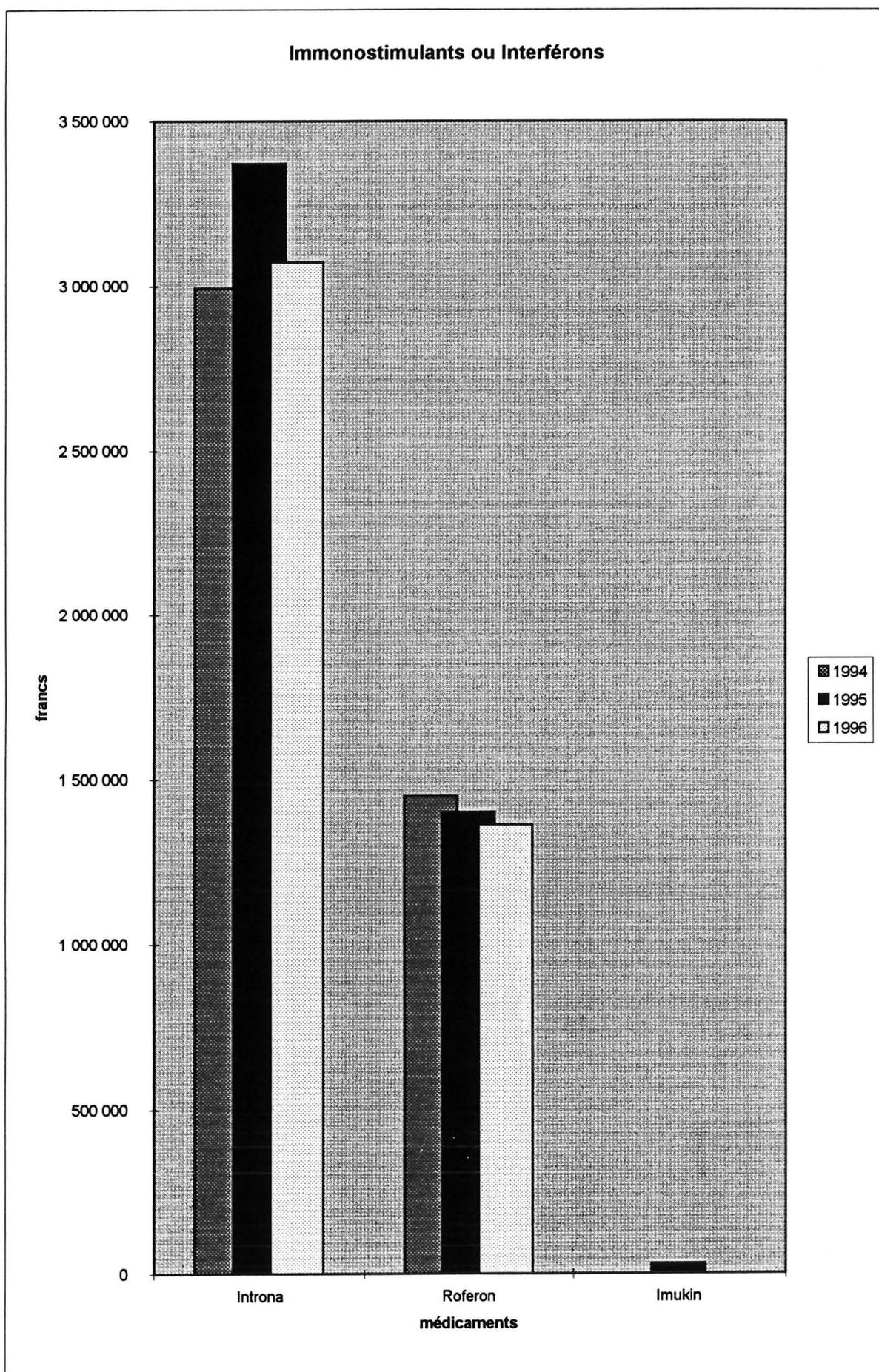
2.3.2.7. Les médicaments divers (graphique page 49)

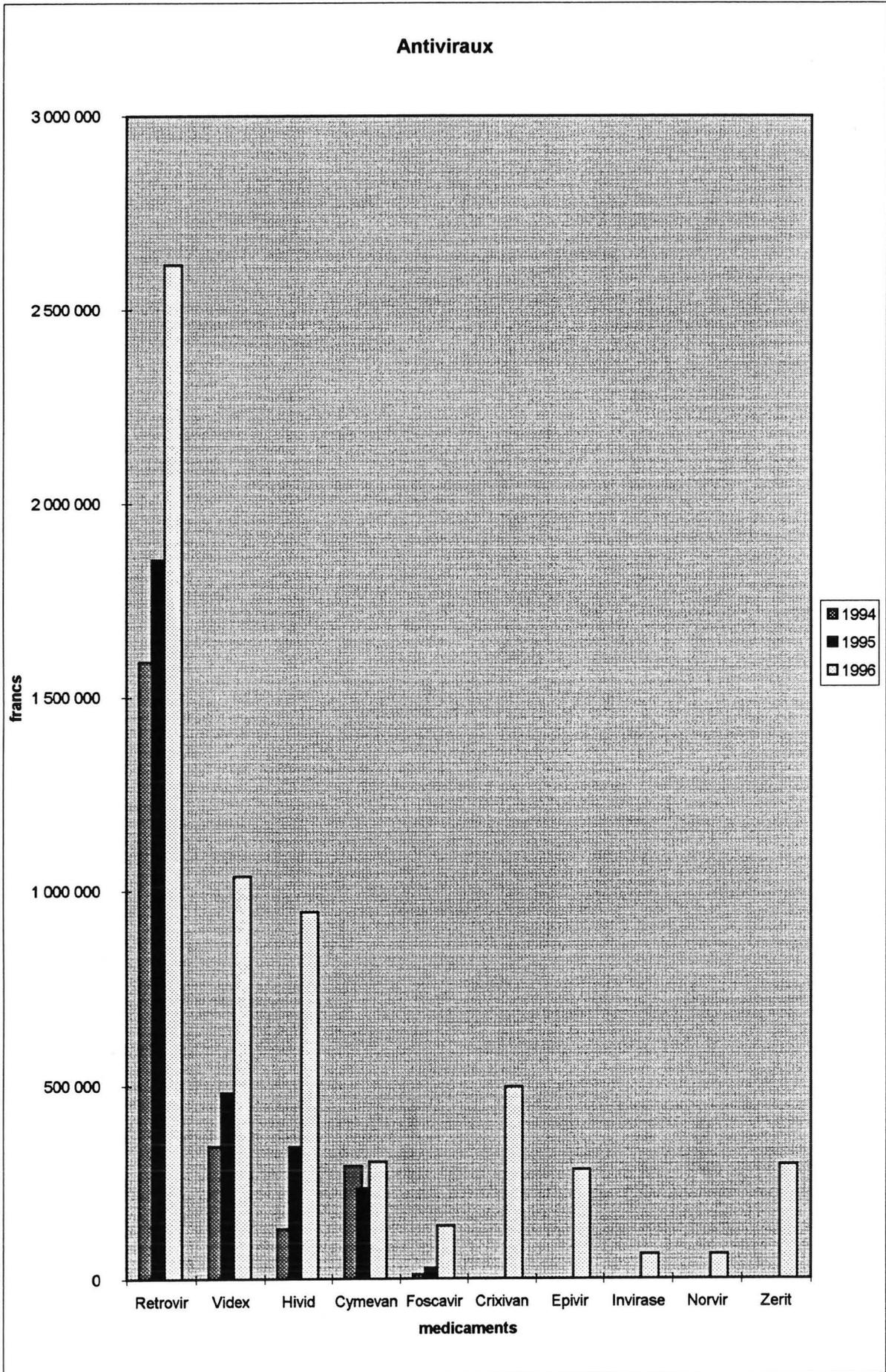
Il existe le compte H602111400 où sont regroupés divers médicaments ne faisant pas partie d'une classe particulière.

Parmi eux, la *Céredase*[®], le *Cognex*[®] (Tacrine utilisée pour la maladie d'Alzheimer), le *Pulmozyme*[®], la *Sandostatine*[®], le *Sabril*[®] (passage en ville en 1996) et les venins anti-abeilles, guêpes ou frelons sont les plus coûteux.

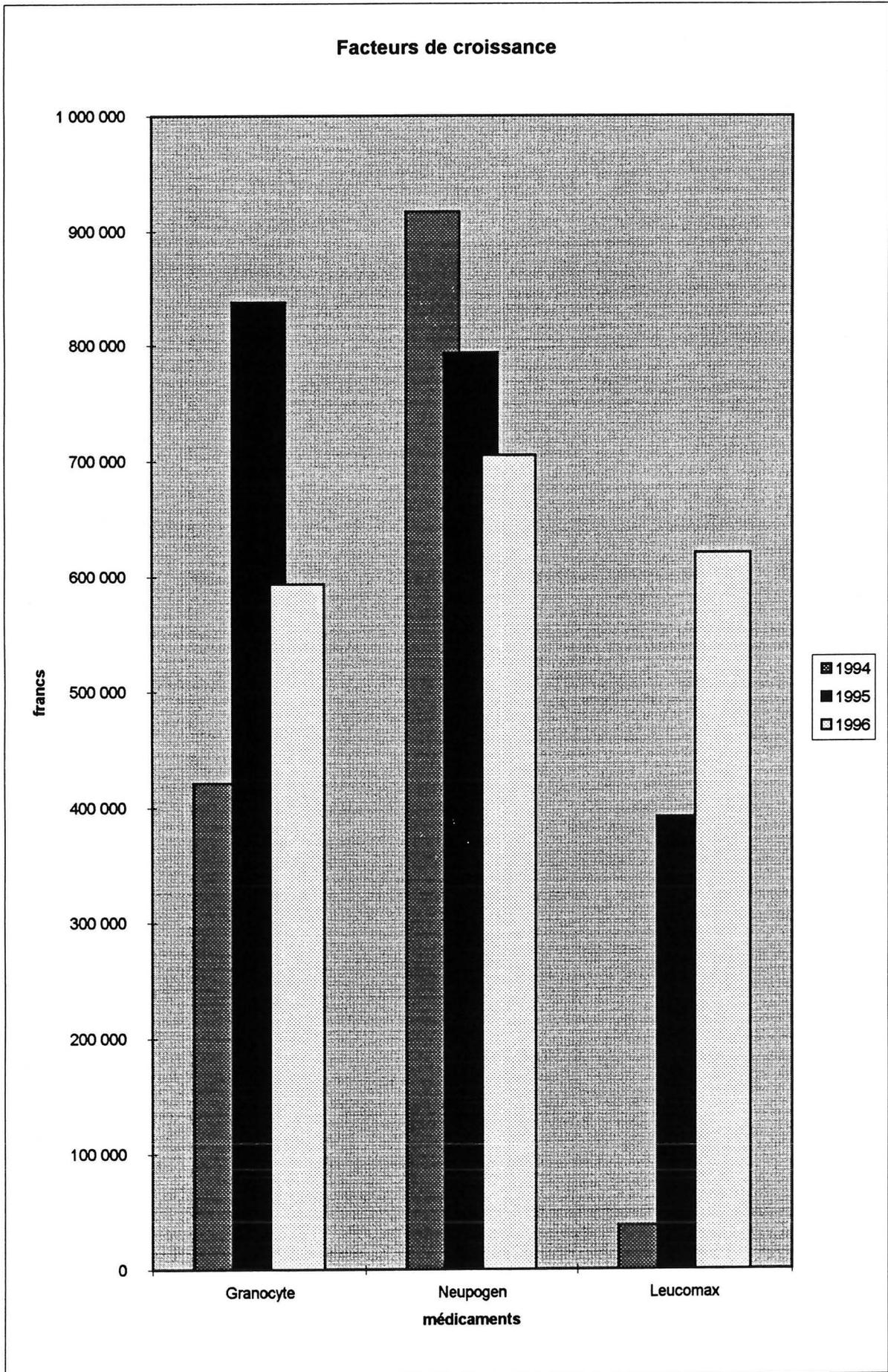
Cessions gratuites



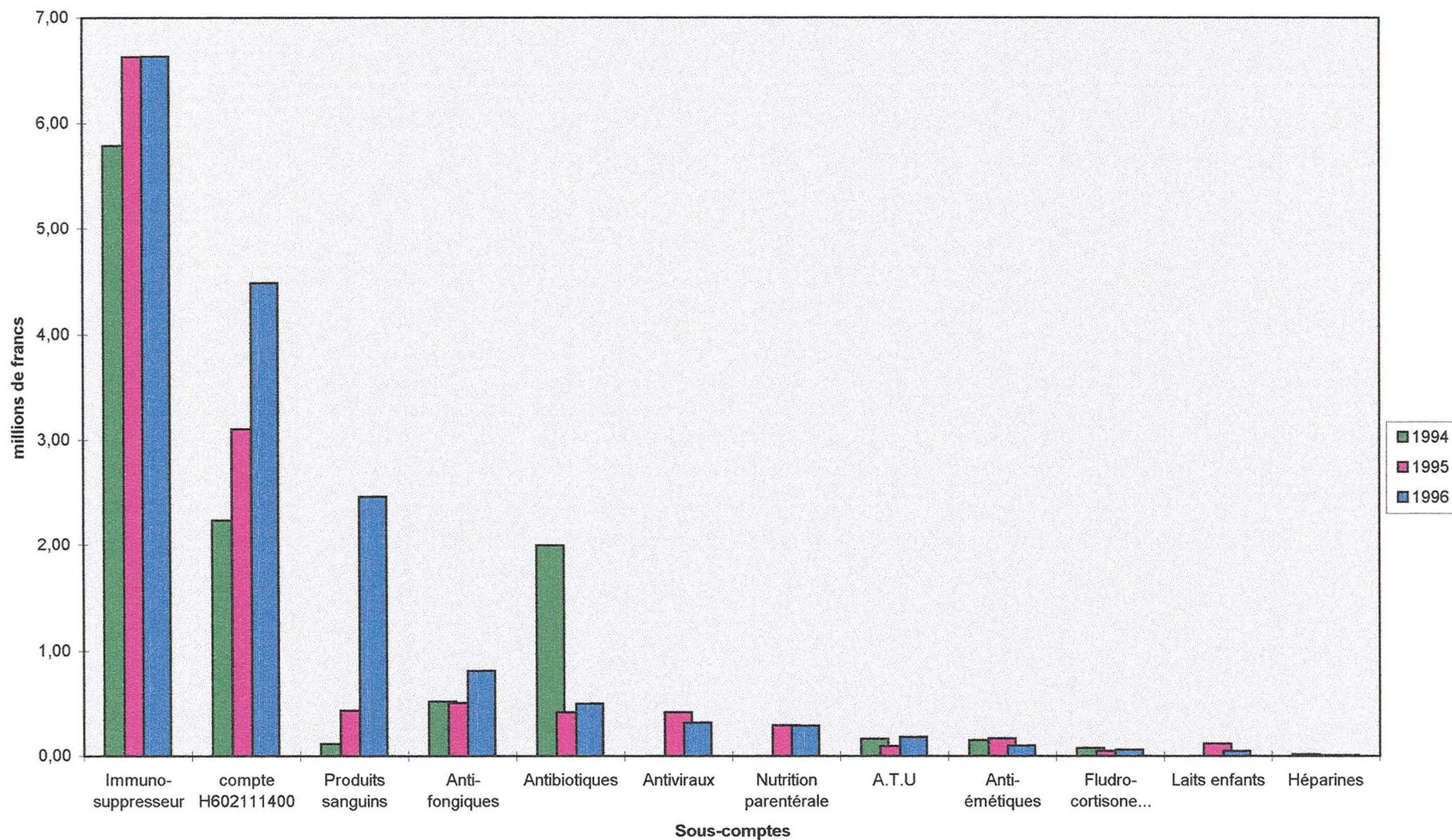




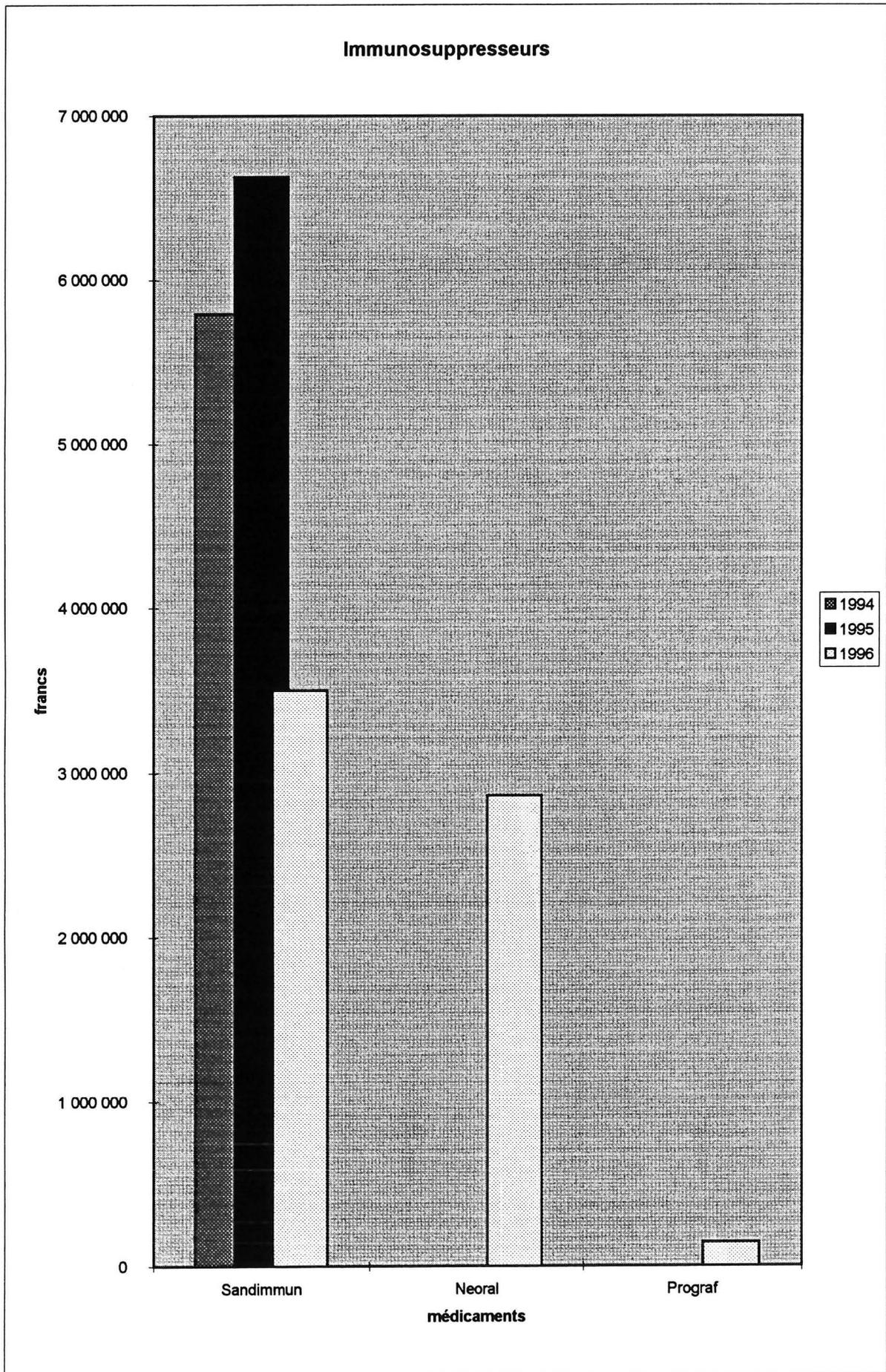
Cession gratuite



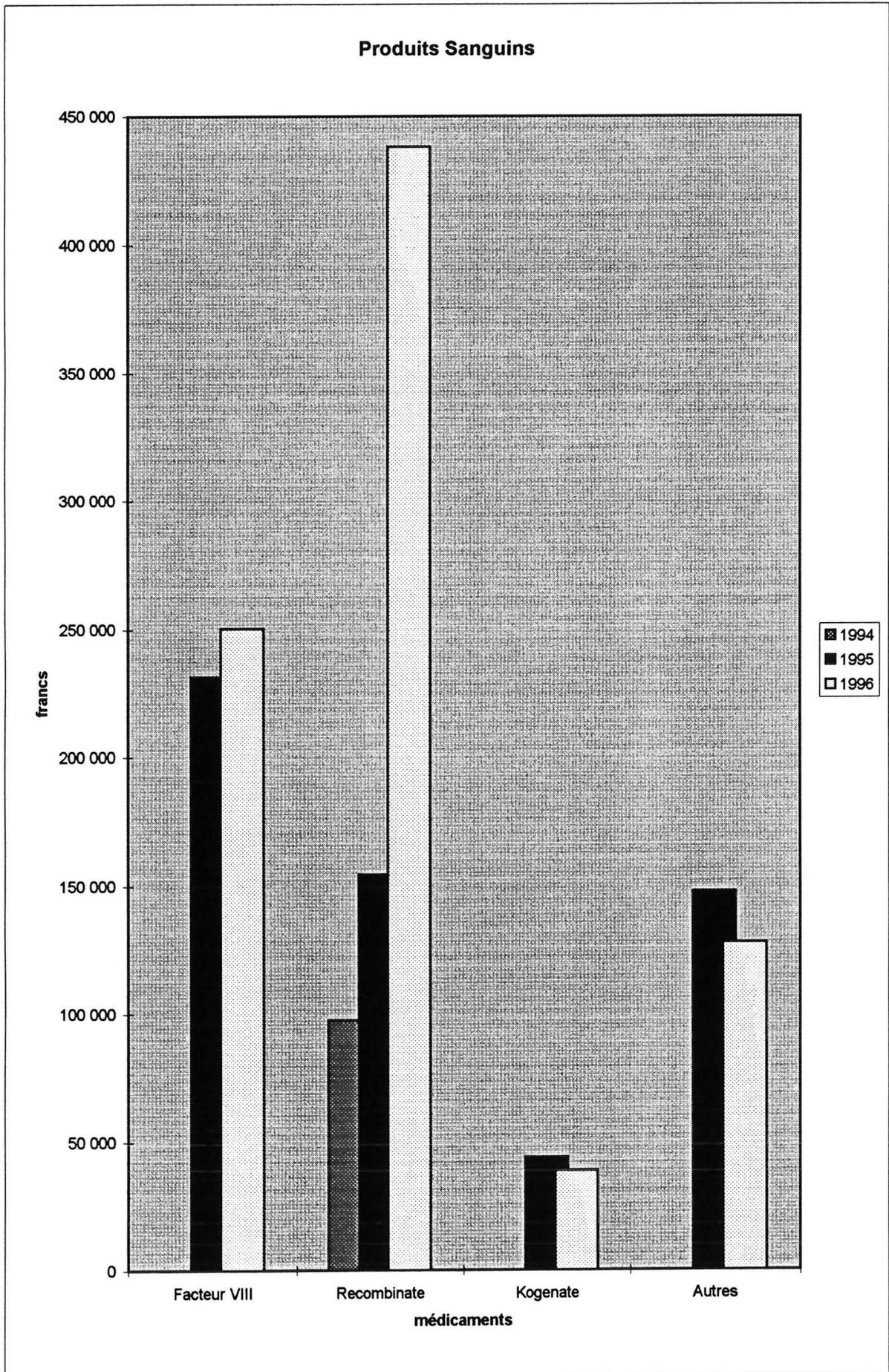
Cessions payantes



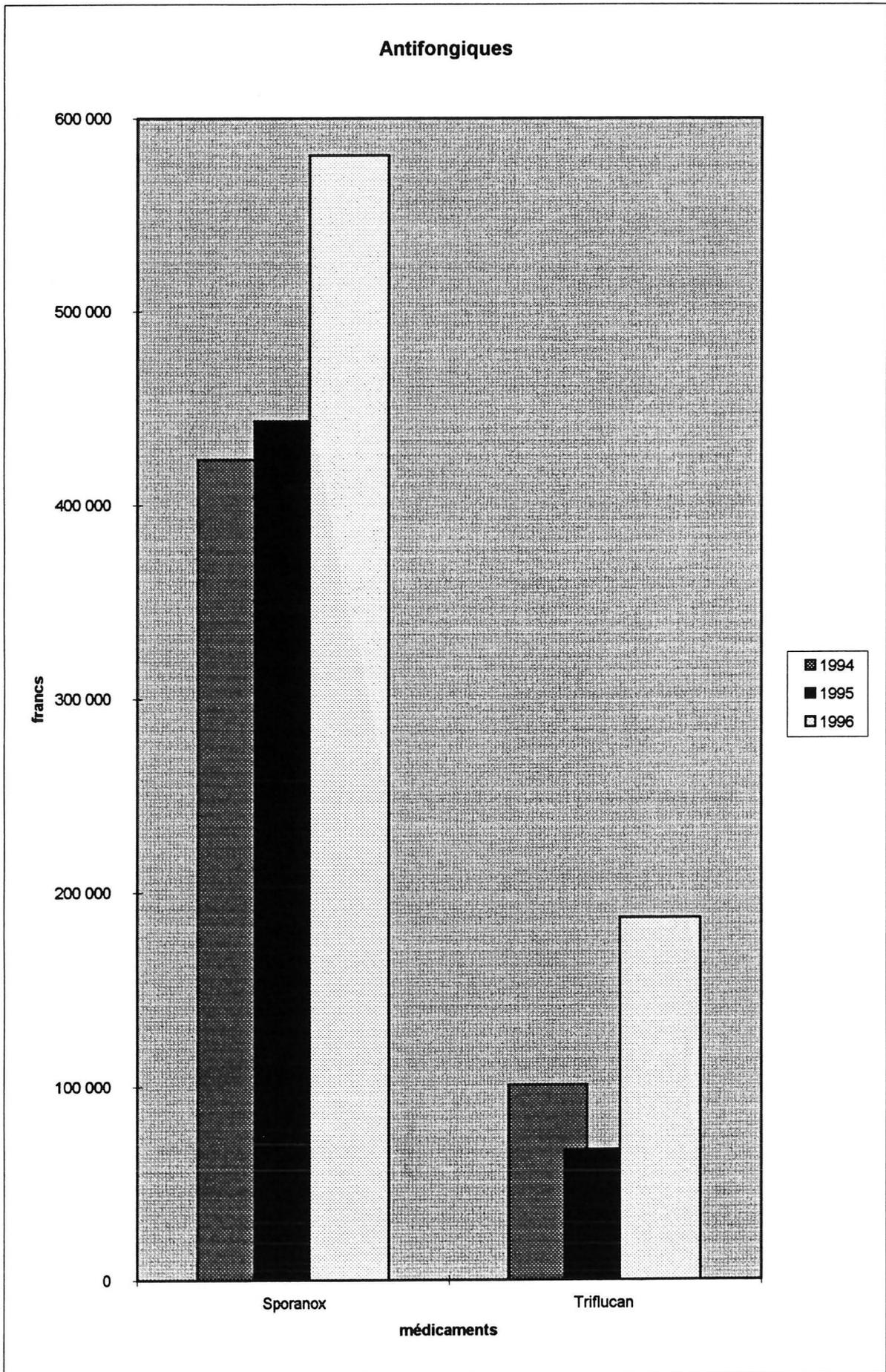
Rétrocessions

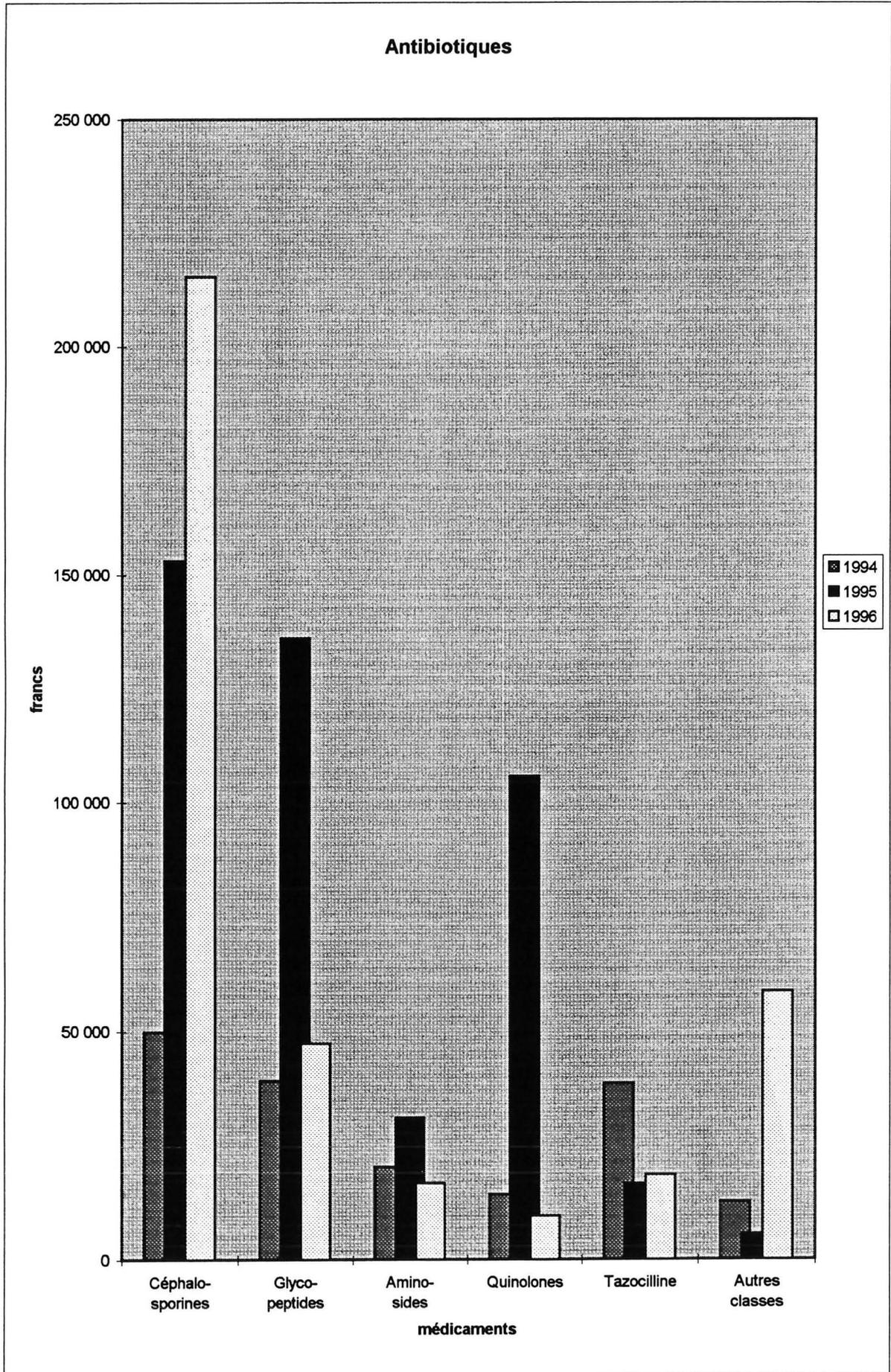


Rétrocessions

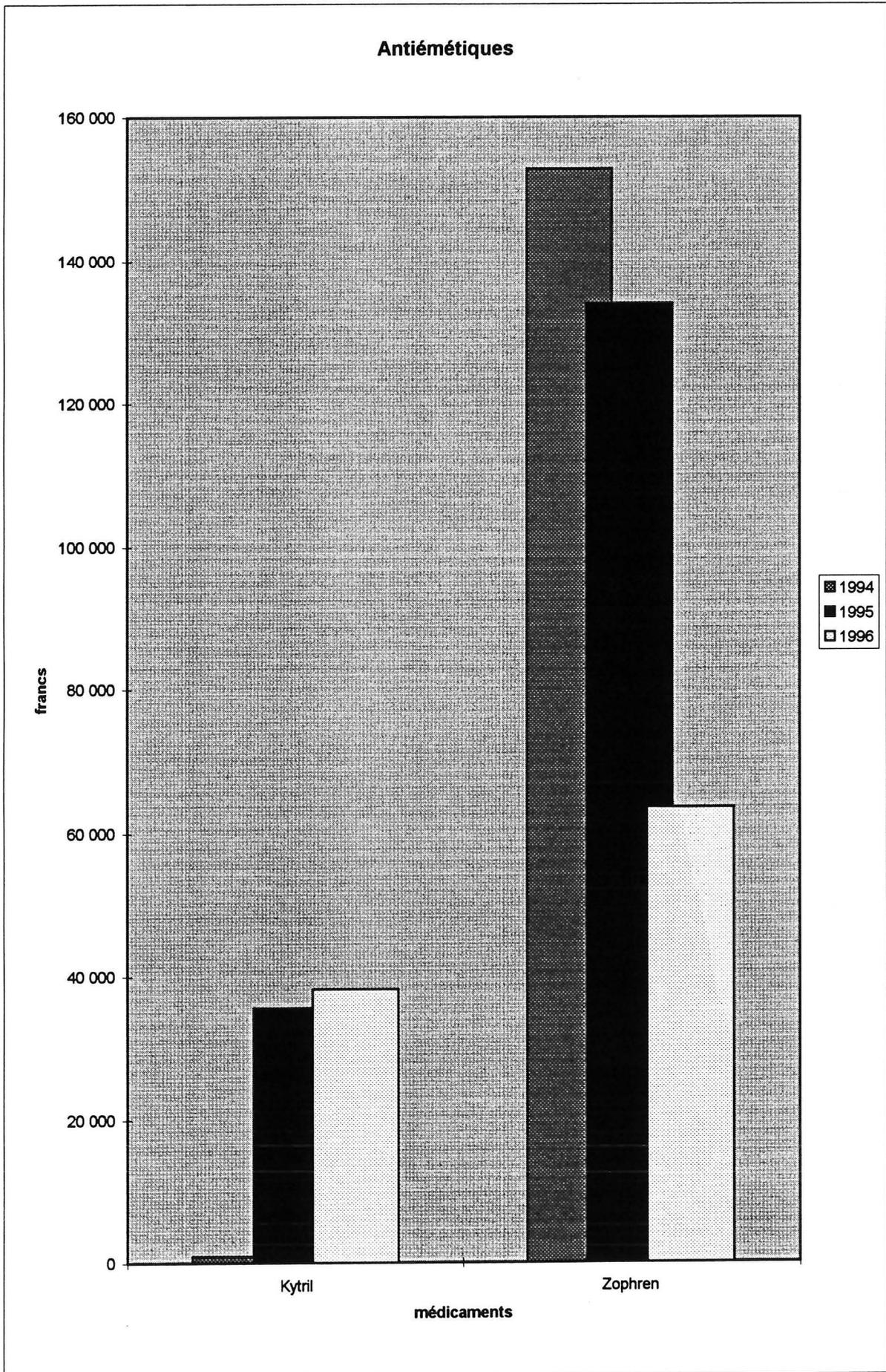


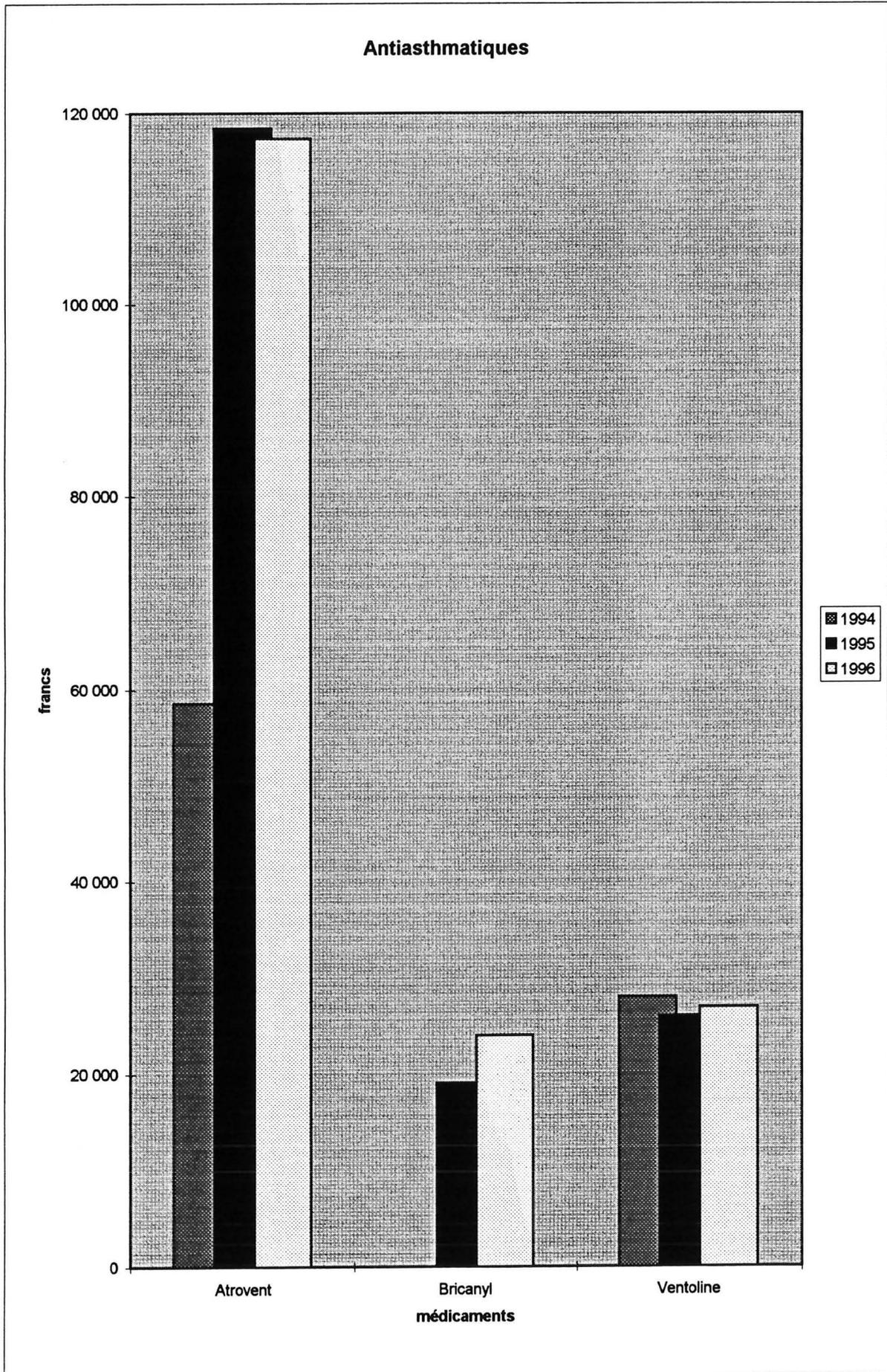
Rétrocessions



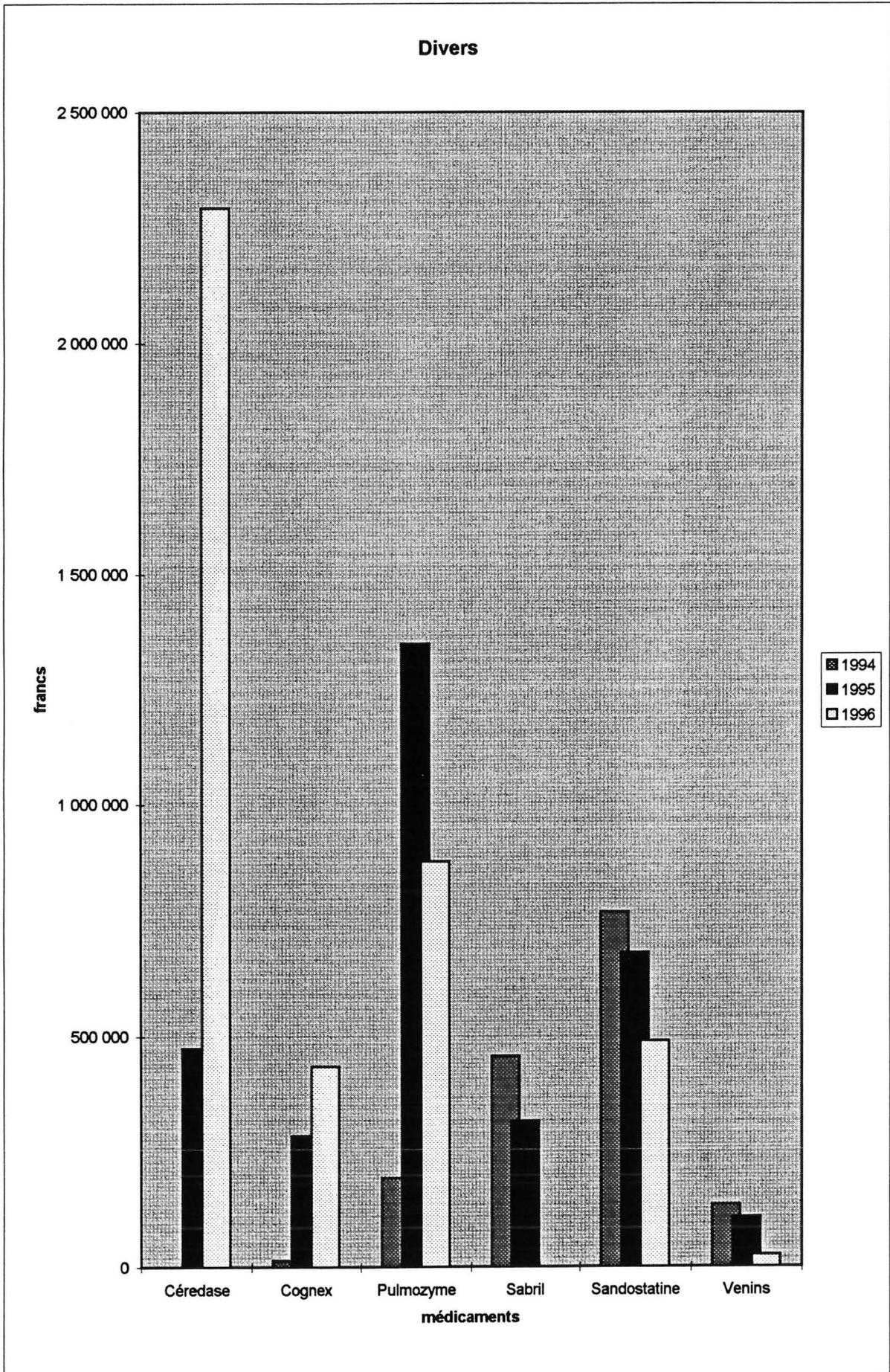


Rétrocessions





Rétrocessions



Troisième Partie

**UN EXEMPLE DE CESSION GRATUITE :
LES INTERFERONS ALPHA**

3.1. LES INTERFERONS ALPHA (9)

3.1.1. L'HISTORIQUE EN BREF : LES DATES-CLEFS

1957 : Deux virologistes ISAACS et LINDEMANN (Grande-Bretagne) découvrent une substance produite par les cellules humaines infectées par un virus, qui interfère avec la croissance virale. Ils l'appellent **interféron**.

1969 : ION GRESSE (USA) découvre son effet antitumoral.
Plus tard le docteur STRANDER (Suède) prouve les effets antiviraux, antiprolifératifs et immunomodulateurs des interférons.
Le docteur CANTELL démontre la production d'interférons par les leucocytes humains.

1980 : Le professeur WEISMAN (Zurich) produit de l'interféron alpha recombinant, par génie génétique.

1981 : Production intensive par les laboratoires pharmaceutiques.

3.1.2. DEFINITION

L'interféron alpha ou IFN α est une glycoprotéine produite en réponse à un inducteur et ayant des propriétés **antivirales**, **antiprolifératives** et **immunomodulatrices** (en augmentant l'activité cytotoxique des lymphocytes T, des cellules Killer et Natural Killer ainsi que des macrophages).

Il existe plusieurs types d'interférons :

- les *interférons alpha* produits par les cellules mononucléées sous l'influence d'antigènes B-dépendants, de virus, de cellules étrangères ou tumorales.
- les *interférons bêta* produits par les fibroblastes et les cellules épithéliales. Ils sont proches des IFN alpha et ont le même récepteur cellulaire.
- les *interférons gamma* produits par les lymphocytes T. Ils sont plus immunostimulants.

3.1.3. STRUCTURE (Annexe 25)

L'interféron α est une protéine constituée de 165 acides aminés. Elle est formée de 4 chaînes alpha et 2 chaînes bêta reliées par un pont di-sulfure. Son poids moléculaire est d'environ 19 000 Daltons.

Il existe environ 20 sous-types d'interférons α dont l'IFN α 2a et l'IFN α 2b qui se distinguent par l'acide aminé situé en position 23 : c'est la Lysine pour l'interféron α 2a et l'Arginine pour l'interféron α 2b. Cette différence structurale ne modifie en rien leurs propriétés.

L'interféron α se dose en Unité Internationales (U.I) définie par la quantité d'interféron qui protège de la lyse cellulaire 50% des cellules d'une culture infectée par le virus de la stomatite.

3.1.4. MECANISME D'ACTION (8)

L'interféron α recombinant a la même action que l'interféron α humain leucocytaire. Il se fixe par son extrémité terminale sur un récepteur de la membrane cellulaire. Cette fixation est spécifique d'espèce, saturable, de haute affinité et produit un signal. Celui-ci entraîne la synthèse de protéines antivirales.

3.1.4.1 Action moléculaire

L'interféron α agit de différentes façons en provoquant chez les cellules cibles :

- ⇒ une inhibition de la synthèse protéique par la cellule,
- ⇒ une action sur les oncogènes avec inhibition de la prolifération des cellules : c'est l'action antitumorale,
- ⇒ une augmentation de l'expression des antigènes de surface de la cellule du groupe HLA A, B et C,
- ⇒ une augmentation des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines (Ig) au niveau des macrophages et des lymphocytes, et pour les cytokines comme le Tumor Necrosis Factor (TNF),
- ⇒ une modification du cytosquelette des cellules et donc un changement de leur mobilité.

3.1.4.2. Propriétés biologiques

Elles sont nombreuses et expliquent l'intérêt des interférons α en thérapeutique. Les interférons α sont dotés :

- * d'une action antivirale puissante (inhibition de la synthèse protéique),
- * d'une action immunomodulatrice par l'immunité humorale (production d'anticorps par les lymphocytes B) et l'immunité à médiation cellulaire qui varie selon le type de cellule (augmentation et activation des lymphocytes T, des lymphocytes suppresseurs, des cellules N.K, des polynucléaires neutrophiles anticorps-dépendants; augmentation du pouvoir de phagocytose des monocytes et des macrophages),
- * d'une action antiproliférative sur les cellules normales et tumorales, plus ou moins confondue avec l'action antitumorale.

3.1.5. TOLERANCE AUX INTERFERONS ALPHA (9)

Les effets indésirables des interférons α sont :

- dose-dépendants,
- bien tolérés jusqu'à 10 millions d'U.I 3 fois par semaine,
- régressifs au cours du traitement et réversibles à l'arrêt du traitement,
- non cumulatifs;

3.1.5.1 Tolérance clinique (7),(9),(23),(30)

L'effet indésirable principal qui touche 90% des sujets traités par interféron est le **syndrome pseudo-grippal**. Il dure 4 à 6 heures et s'accompagne d'une fièvre et d'une asthénie. Cet effet peut être prévenu par l'administration d'1 gramme de paracetamol 30 minutes avant l'injection ou en pratiquant l'injection le soir. Il régresse spontanément avec la poursuite du traitement.

Les manifestations digestives sont fréquentes avec des nausées, des vomissements, des diarrhées ou de l'anorexie.

Des troubles du système nerveux central peuvent apparaître avec des phénomènes de somnolence, vertige, confusion, voire dépression nerveuse.

Certains patients présentent des troubles cardio-vasculaires : surtout une hypotension ou une tachycardie.

Enfin des manifestations variables peuvent se produire. Elles sont cutanées (rash, alopecie), endocriniennes ou rénales. De rares cas de myasthénie, pneumonie interstitielle, polyarthrite ou de nécrose cutanée au point d'injection ont été rapportés.

3.1.5.2 Tolérance biologique

On peut observer :

- ⇒ des manifestations hématologiques (anémie, leucopénie et thrombocytopénie modérées),
- ⇒ une modification des transaminases et des phosphatases alcalines,
- ⇒ des manifestations métaboliques (hypo ou hyperkaliémie, augmentation des triglycérides),

3.1.5.3. Tolérance immunologique

Une production d'*anticorps anti-interféron*, neutralisants ou non peut avoir lieu. Celle-ci dépend de l'état immunologique du patient. Elle serait équivalente pour les interférons $\alpha 2a$ et $\alpha 2b$ aux mêmes doses.

Les excipients comme l'albumine peuvent induire des réactions allergiques.

3.1.6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les interférons α augmentent la fonction enzymatique du cytochrome P 450, mais aucune véritable interaction n'est connue à ce jour.

La toxicité neurologique, hématologique ou cardiaque d'autres médicaments administrés en même temps que les interférons peut être augmentée.

3.1.7. CONTRE-INDICATIONS

Absolues : allergie à l'un des composants, grossesse (pas d'étude de tératogénèse)

Relatives : maladies cardiaques, rénales ou hépatiques, épilepsie ou atteinte du système nerveux, myélosuppressions sévères, maladies auto-immunes, cirrhose hépatique décompensée.

3.1.8. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Un **bilan clinique et biologique** s'impose avant et pendant le traitement par interféron alpha.

Il faut réaliser chez le patient un bilan hématologique, électrolytique, neurologique, hépatique, rénal, ainsi qu'une surveillance de la tension artérielle, de l'électrocardiogramme, de la glycémie et une surveillance biologique (NFS, plaquettes, calcémie, azotémie, créatinémie, protides, hémostase, transaminases, TSH...).

3.1.9. INDICATIONS

Elles n'ont cessé d'évoluer au cours des dix dernières années. La commission d'Autorisation de mise sur le Marché a retenue les indications suivantes :

1987 : • Leucémie à tricholeucocytes
• Sarcome de Kaposi associé au SIDA
• Mélanome malin métastatsé

1989 : • Leucémie myéloïde chronique

1990 : • Traitement d'entretien du myélome multiple stabilisé ou en plateau
• Cancer du rein métastatique ou récidivant

1991 : • Hépatite chronique active virale B

1992 : • Hépatite chronique active virale C

1993 : • Lymphome cutané à cellules T
• Lymphome folliculaire

3.2. LES HEPATITES VIRALES (1),(12),(15),(18),(22),(37)

3.2.1. DEFINITION (14),(16)

L'hépatite virale est une maladie infectieuse à déclaration obligatoire, qui touche le foie. Plusieurs virus peuvent être à l'origine de cette infection et ils ont tous un tropisme hépatique électif.

Il existe différentes hépatites virales classées selon le type de virus contaminant. On retiendra les principales qui sont :

- l'hépatite A (VHA ou Virus de l'Hépatite A)
- l'hépatite B (VHB)
- l'hépatite C (VHC)
- l'hépatite D (virus Delta ou VHD)
- l'hépatite E (VHE)

Il existerait d'autres hépatites comme l'hépatite G actuellement en cours d'étude. Les hépatites C et E ont longtemps été appelées hépatites **Non-A, Non-B** avant que l'on ne découvre les virus. C'est le mode de transmission qui les différencie : le virus C correspond à la transmission parentérale et le virus E à la transmission entérale des hépatites Non-A, Non-B.

L'hépatite D ne survient que lorsque le sujet a été contaminé par le VHB, c'est-à-dire qu'il s'agit toujours d'une co-infection ou d'une surinfection de l'hépatite B.

3.2.2. LES DIFFERENTS VIRUS (5),(19)

3.2.2.1. L'hépatite A

Le virus de l'hépatite A est un virus à ARN (famille des picornavirus), découvert en 1973. Il est directement cytopathogène.

Sa transmission est féco-orale et il est endémique dans les pays à faible hygiène alimentaire.

La durée d'incubation est de 15 à 50 jours.

3.2.2.2. L'hépatite B (13),(42)

Le virus de l'hépatite B ou VHB est un virus à ADN bicaténaire, enveloppé (famille des hepadnavirus), découvert en 1963. Il est peu cytopathogène par lui-même : c'est le rejet de la cellule infectée et la destruction des hépatocytes par le système immunitaire qui provoque la maladie.

Il se transmet par voie parentérale (transfusion sanguine, utilisation de dérivés sanguins), par voie sexuelle, par l'échange d'aiguille entre toxicomanes et par transmission verticale (mère-enfant).

La période d'incubation varie entre trois et six mois.

3.2.2.3. L'hépatite C (3),(4),(11),(31)

Le virus de l'hépatite C ou VHC, découvert en 1989, est responsable à 90 % des hépatites Non-A, Non-B (famille des flavivirus). Il existe plusieurs souches de ce virus. C'est un virus à ARN simple brin, enveloppé.

Il se transmet par voie parentérale (le VHC est responsable de 90% des hépatites post-transfusionnelles) et aussi par voie sexuelle (environ 5% des contaminations, en faible proportion par rapport au VHB). La transmission verticale est faible, et la transmission horizontale (interfamiliale non sexuelle) existerait. On reconnaît le risque iatrogène (hémodialyse) et le risque professionnel.

Son pouvoir infectant est bien inférieur à celui de VHB et il est beaucoup moins contagieux.

On sait que 90% des hépatites C sont post-transfusionnelles.

L'incubation est d'environ 6 semaines.

3.2.2.4. L'hépatite D

Le VHD, découvert en 1976, est un virus défectif à ARN (viroïde), dépendant de l'infection par le VHB : on parle de *co-infection* lorsque le malade est déjà atteint d'une hépatite B aiguë et d'une *surinfection* lorsque le malade est atteint d'une hépatite B chronique.

Sa transmission se fait par voie sanguine et sexuelle.

L'incubation est d'environ 5 semaines.

3.2.2.5. L'hépatite E

Le VHE est un virus à ARN (famille des calicivirus), découvert en 1990.

Il se transmet par voie féco-orale.

La durée d'incubation varie entre 2 et 3 semaines.

Il est absent en France, mais on le retrouve chez les personnes rentrant d'un voyage dans les zones endémiques.

Tous ces virus sont responsables d'hépatites aiguës voire fulminantes, mais seuls les virus B, D et C donnent des hépatites chroniques.

3.2.3. SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

On observe en général un **ictère**, un syndrome grippal, une asthénie plus ou moins importante, des troubles digestifs, des douleurs abdominales...

Mais tous ces symptômes ne se produisent pas systématiquement ensemble.

Nous nous intéresserons plus particulièrement aux hépatites B et C, car l'hépatite E n'existe pas en France et l'hépatite A n'est jamais chronique, ni mortelle.

3.2.4. LES DIFFERENTS ETATS CLINIQUES

3.2.4.1. L'hépatite aiguë

Dans environ 90% des cas, les hépatites à VHB, VHC et VHA sont asymptomatiques.

- *l'hépatite anictérique* :

Tous les signes cliniques et biologiques des hépatites sont présents sauf l'ictère.

- *l'hépatite cholestatique* :

Dans ce cas, l'ictère s'intensifie, un prurit apparaît, et les selles se décolorent. Les transaminases se normalisent mais les taux de bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines et des gamma-GT augmentent.

- *l'hépatite fulminante* :

C'est une infection grave qui a lieu pour 1% des hépatites B et 0,01% des hépatites C.

Elle se traduit par une encéphalopathie hépatique (troubles du comportement, somnolence...) avec une insuffisance hépatocellulaire (dosage du facteur v).

La guérison ne survient que dans 10% des cas par une transplantation hépatique en urgence.

- *l'hépatite à manifestations extra-hépatiques* :

Elles sont d'ordre hématologiques, neuromusculaires, rénales ou cardio-pulmonaires.

3.2.4.2 L'hépatite chronique (30)

Le passage à la chronicité existe pour 10 à 30% des hépatites à VHB et VHD et 50% à VHC.

On reconnaît les porteurs chroniques lorsque l'élévation du taux des transaminases persiste au delà de six mois. Le diagnostic repose sur une biopsie hépatique.

L'hépatite virale chronique peut être :

- *persistante* : peu symptomatique sauf l'asthénie. L'examen histologique montre que les lésions ne s'aggravent pas.

- *active* : on observe une activité clinique, biologique et histologique donc une évolution de la maladie.

L'évolution naturelle de l'hépatite chronique active conduit dans 30% des cas à une **cirrhose** du foie puis à un **hépatocarcinome** (cancer du foie), d'où l'intérêt de traiter ces hépatites.

3.2.5. DIAGNOSTIC DES HEPATITES VIRALES

3.2.5.1. Diagnostic clinique

Il repose sur l'observation d'un ictère plus ou moins prononcé, d'une asthénie (parfois invalidante), de douleurs abdominales (surtout au niveau de l'hypochondre droit) et sur la notion de contagion (support de la contagion).

La forme commune d'hépatite virale aiguë est la forme ictérique qui passe par quatre phases :

⇒ *l'incubation* dont la durée varie selon le virus.

⇒ *la phase pré-ictérique* qui dure 2 à 15 jours lorsqu'elle existe. On observe alors une asthénie, une anorexie, des troubles digestifs, un syndrome grippal.

⇒ *la phase ictérique* avec l'apparition d'urines foncées ou d'un ictère et d'une asthénie. Il y a parfois aussi présence d'un prurit ou d'une splénomégalie. Sa durée varie entre 4 et 6 semaines.

⇒ *la phase de convalescence* lorsque l'ictère s'atténue et que l'asthénie disparaît progressivement.

3.2.5.2. Diagnostic biologique

Au cours d'une hépatite virale, les transaminases ALT (Alanine aminotransférase) et AST (Aspartate aminotransférases) vont avoir un taux généralement 10 fois supérieur à la normale ($N < 20$ UI/l) et même jusqu'à 100 fois supérieur.

Les phosphatases alcalines restent normales ou modérément élevées ($N = 20$ à 80 UI/l).

On observe une hyperbilirubinémie mixte avec des selles décolorées et des urines foncées.

La Numération Formule Sanguine montre quelque fois une leuconéutropénie et une thrombopénie.

Une exploration de l'hémostase s'avère nécessaire pour évaluer la gravité de la maladie (taux de prothrombine, dosage du facteur V).

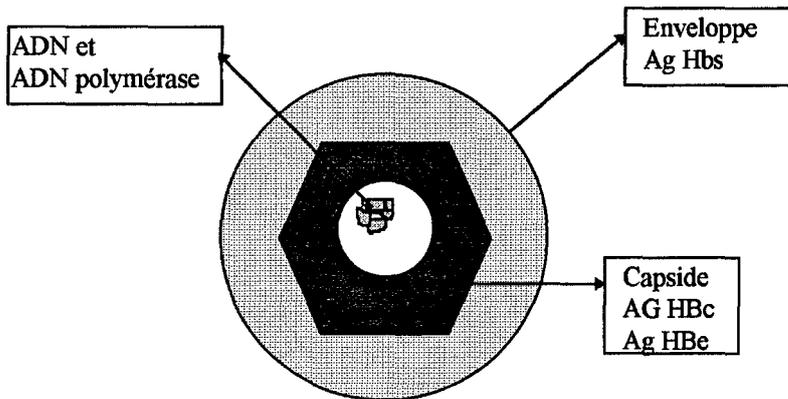
3.2.5.3. Diagnostic sérologique (17) (Annexe 26)

Il se réalise en dosant dans le sérum les antigènes (Ag) ou les anticorps (Ac) des différents virus.

- **Virus A :**

On peut doser les antigènes VHA et les anticorps Anti-VHA. Les anticorps anti-VHA de type IgG persistent définitivement et permettent de repérer une affection ancienne.

• **Virus B :**



Le VHB présente plusieurs antigènes :

- Ag HBs ou antigène d'enveloppe
- Ag HBc et Ag HBe qui sont les antigènes capsidiques

On peut les doser ainsi que les anticorps correspondants, mais ils n'apparaissent pas en même temps au cours de la maladie. Leur étude est importante et permet le suivi et le pronostic de l'hépatite.

- ◇ Lors de la *phase aiguë*, il y a présence de l'Ag HBs et de l'anticorps anti-HBc.
- ◇ La *guérison* se traduit par la disparition de l'Ag HBs 2 à 3 mois après la phase aiguë; il apparaît alors l'anticorps anti-HBs (séroconversion).
- ◇ La *chronicité* se traduit par la présence de l'Ag HBs 6 mois après la phase aiguë.
- ◇ L'Ag HBe est le témoin d'une répllication virale active (infectivité). Il est présent au début de l'affection et persiste en cas de maladie chronique. Sa séroconversion en anticorps anti-HBe est le signe de la fin de la répllication virale.

Comme l'antigène HBe, l'ADN et l'ADN polymérase du VHB traduisent la répllication virale.

L'anticorps anti-HBc est détectable dans l'hépatite aiguë et chronique.

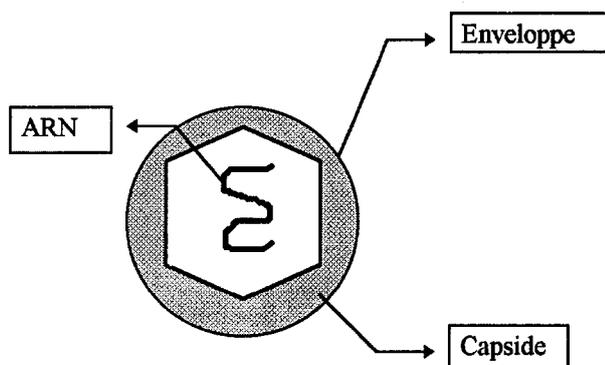
• **Virus C :**

On peut doser l'Ag VHC et surtout l'anticorps anti-VHC.

Le dosage de l'Ac anti-VHC est maintenant routinier grâce aux tests ELISA et RIBA de plus en plus performants.

L'ARN du VHC peut aussi être détecté par la méthode PCR.

Virus C :



• **Virus D :**

Les marqueurs de l'Ag HD et les anticorps anti-HD sont détectables par des méthodes immuno-enzymatiques ainsi que l'ARN, détectable, lui, par l'hybridation moléculaire.

Si on retrouve l'Ac anti-HBc du virus B, il s'agit d'une co-infection. Dans le cas contraire, on peut déduire une surinfection du VHB par le VHD.

Virus	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
Type	ARN	ADN double brin enveloppé	ARN monobrin enveloppé	ARN	ARN
Transmission	féco-orale horizontale	sexuelle parentérale toxicomanie	parentérale toxicomanie sexuelle horizontale	parentérale toxicomanie sexuelle	féco-orale
Incubation	15 à 50 jours	3 à 6 mois	4 à 8 semaines	5 semaines	2 à 3 semaines
Sérologie	Ag VHA Ac anti-VHA	Ag HBs/anti-Hbs Ag Hbe/anti-Hbe anti-HBc ADN ADN polymérase	Ac anti-VHC par ELISA / RIBA ADN par PCR	Ag VHD Ac anti-VHD	
Chronicité	non	oui	oui	oui	
Guérison	toujours	90% des cas	<50% des cas		
Vaccin	oui	oui	non	non	non

3.2.6. LA BIOPSIE HEPATIQUE

Elle est indispensable pour déterminer l'état actuel de la maladie, son évolution et son pronostic.

Il s'agit de réaliser un prélèvement d'un petit morceau du foie du patient qui sera analysé sous microscope.

Les résultats sont exprimés d'après différents critères qui sont principalement :

- ⇒ l'inflammation du foie (infiltrat lymphocytaire surtout),
- ⇒ la fibrose portale, périportale ou en pont,
- ⇒ les lésions hépatocytaires dégénératives et nécrotiques, les lésions de nécrose parcellaires.

Il existe des classifications semi-quantitatives basées sur ces critères dont la plus courante est " le score de Knodell ". Ce score définit la gravité de l'atteinte du foie.

On note :

- entre 0 et 10, la nécrose périportale
- entre 0 et 4, les lésions hépatocytaires
- entre 0 et 4, l'inflammation portale
- entre 0 et 4, le stade de la fibrose

Le total des points est le score final de Knodell. Les trois premiers items reflètent l'activité de l'affection, la fibrose reflète son stade évolutif.

La biopsie hépatique est indispensable pour les hépatites chroniques virales B et C et doit être pratiquée avant la mise en route d'un traitement par interférons α . En général, on retient au minimum un score de 3 pour envisager un traitement.

3.2.7. LES TRAITEMENTS UTILISES (43)

3.2.7.1. Pour l'hépatite B

Les interférons α sont commercialisés à partir de l'année 1987 et commencent alors les essais thérapeutiques chez des malades atteints par le VHB.

En 1991, deux médicaments sont disponibles pour le traitement des hépatites chroniques virales B.

- La Vidarabine :

C'est l'*Adénine-arabinoside* (ARA-A) qui est un analogue de nucléoside purique. Elle inhibe l'action de l'ADN polymérase.

Elle est administrée en perfusion I.V continue à la dose de 5 à 15 mg/kg/24 h. Son effet secondaire principal est une neuropathie périphérique.

Aujourd'hui, c'est son dérivé *monophosphate* (ARA-MP), commercialisé sous le nom de **Vira-MP**[®], qui est utilisé. Il a la même activité, mais il est beaucoup plus soluble et peut être administré en I.M.

La vidarabine fait partie de la classe des *antiviraux*. Elle a une activité virostatique. C'est un inhibiteur spécifique de l'ADN polymérase qui va :

- bloquer la synthèse d'ADN viral en interférant avec la première étape
- bloquer la réplication virale
- freiner l'évolution de l'hépatite vers la cirrhose

Elle est indiquée chez les patients qui ont des signes de réplication virale :

- Ag HBs positif
- transaminases supérieures à 1,5 fois la normale
- présence d'ADN du VHB, de l'Ag Hbe
- biopsie hépatique positive

Le schéma thérapeutique proposé se déroule sur 4 semaines :

- ⇒ 10 mg/kg/jour pendant *5 jours* en 2 injections I.M à 12 heures d'intervalle
- ⇒ 5 mg/kg/jour pendant *23 jours* en 2 injections I.M à 12 heures d'intervalle

Le traitement est efficace dans un tiers des cas.

Les effets secondaires peuvent être à l'origine de l'interruption du traitement.

On retrouve des problèmes neuromusculaires (myalgies modérées et réversibles), des troubles digestifs, une leuco et une thrombopénie.

La Vira-MP[®] appartient à la *liste I* et est réservée à l'usage hospitalier.

Elle doit être prescrite par les services d'hépto-gastroentérologie et est soumise à des conditions particulières de délivrance.

Son A.M.M dans le cadre du traitement des hépatites chroniques B date de 1991 et elle a fait l'objet de nombreux essais thérapeutiques.

- Les interférons α : (6)

Commercialisés sous les noms de spécialités Intron[®] et Roferon[®], ils sont prescrits à la dose de 2,5 à 5 millions d'U.I 3 fois par semaine en injection sous-cutanée pendant 4 à 6 mois, à partir de 1991.

3.2.7.2. Pour l'hépatite C (23)

Il n'existait aucun traitement avant les interférons α . A partir de décembre 1991, les hépatites chroniques C ont pu être traitées à la dose de 3 millions d'U.I 3 fois par semaine en sous-cutané.

Depuis 1992, un traitement d'entretien peut être instauré pendant 12 mois.

3.3. LE TRAITEMENT PAR INTERFERON ALPHA (28),(32),(35),(43)

3.3.1. LES SPECIALITES

3.3.1.1. Les laboratoires (21)

Il existe aujourd'hui deux laboratoires pharmaceutiques qui produisent de l'interféron alpha recombinant.

- le laboratoire SCHERING-PLOUGH (anciennement UNICET filiale Française) qui fabrique de l'interféron $\alpha 2b$ et dont la spécialité **INTRONA[®]** existe sous cinq dosages différents : 1 millions d'U.I/ml, 3 Mi U.I/ml, 5 Mi U.I/ml, 10 Mi U.I/ml et 30 Mi U.I/ml (un sixième dosage et en cours de commercialisation à 18 Mi).

- le laboratoire ROCHE qui produit de l'interféron $\alpha 2a$ sous le nom de spécialité **ROFERON-A[®]**. Ce médicaments existe sous 4 dosages différents : 3 Mi U.I/ml, 4,5 Mi U.I/ml, 9 Mi U.I/ml et 18 Mi U.I/ml.

Ces deux spécialités appartiennent à la liste I.

3.3.1.2. Production (34)

Les interférons $\alpha 2a$ et $\alpha 2b$ sont produits par génie génétique :

① une lignée de myéloblastes humains va produire de l'interféron α après l'induction de cette synthèse par le virus de Sendai.

② l'ARN messager du gène de l'interféron est transcrit en ADN complémentaire et en ADN double hélice par l'ADN polymérase.

③ l'ADN double hélice est inséré dans un plasmide grâce aux enzymes de restriction et le plasmide est fermé par une enzyme. On obtient de l'ADN recombiné.

④ les plasmides sont introduit dans Escherichia Coli (bactérie à multiplication rapide)

⑤ la multiplication de cette bactérie donne des colonies d'E.Coli clonées

A partir de cette étape les procédés d'extraction et de purification des interférons α diffèrent pour les deux laboratoires :

- pour l'interféron $\alpha 2b$ (Introna[®]), le laboratoire Schering-Plough utilise un procédé d'extraction sans lyse de la bactérie. La purification est réalisée par des méthodes physico-chimique (ethanol, chromatographie).

- pour l'interféron $\alpha 2a$ (Roferon-A[®]), le laboratoire Roche utilise des ARN complémentaires pour extraire l'ADN codant pour les interférons. La purification se fait à l'aide d'anticorps monoclonaux.

L'activité des interférons est testée sur des ovocytes de grenouilles.

3.3.1.3. Administration

L'Introna® peut être administré par voie intramusculaire (IM), sous-cutanée (SC), ou en perfusion intraveineuse (IV). La perfusion IV ne doit jamais se faire directement : la préparation d'interféron doit être diluée dans 50 ml de sérum physiologique (chlorure de sodium à 0,9%) et la durée d'injection doit être de 30 minutes, quel que soit le dosage.

Le Roféron® peut être administré par voies IM ou SC.

La voie utilisée dans le traitement des hépatites virales est la voie sous-cutanée. Les patients peuvent ainsi se faire eux-mêmes leurs 3 injections par semaine.

Les meilleures localisations pour ces injections sont :

- le ventre,
- la face antérieure des cuisses,
- la face externes des bras si on se fait faire l'injection par quelqu'un.

3.3.2. UTILISATION DES INTERFERONS ALPHA

Les interférons α ont 40 ans en 1997. Leur étude a été longue et fastidieuse et a abouti après 30 ans avec les premières indications dans les cancers.

Ils ont été essayés pour de nombreux traitements de maladies cancéreuses ou virales puisque leur propriété est d'augmenter la réponse immunitaire de l'organisme vis à vis des agressions.

Malgré leur propriété antiproliférative, ils ne sont efficaces que dans certaines formes de cancers particuliers et leurs indications restent limitées.

Quant aux propriétés antivirales, il se trouve que les interférons α sont efficaces (et pas à 100%) dans les hépatites virales B et C.

3.3.3. LES REPONSES AU TRAITEMENT

Il existe différentes réponses possibles au traitement par interféron α . Elles sont classées en fonction de l'évolution de l'infection et se définissent par rapport au taux des transaminases (AST et ALT).

- ◆ *la réponse complète* : le taux des transaminases se normalise et reste stable au moins un an,
- ◆ *la réponse transitoire* : les transaminases se normalisent mais le taux remonte à l'arrêt du traitement. On appelle ces patients des rechuteurs,
- ◆ *la réponse partielle* : la baisse des transaminases est supérieure à 50%,
- ◆ *la non-réponse* : la baisse du taux des transaminases n'existe pas ou est inférieure à 50%. On appelle ces patients des non-répondeurs.

Ces critères de réponse sont surtout basés sur le taux de l'ALT (dosage des transaminases sériques) et sur la cirrhose histologique, corrélée avec la fibrose (biopsie hépatique).

3.3.4. CIRCULAIRES CONCERNANT LES INTERFERONS

- Circulaire DPHM/DH/DSS/DGS du 21 avril 1987 :

Objet : Relative aux modalités de distribution et de prise en charge pour les spécialités Introna[®] et Roferon[®], agréées aux collectivités.

La commission d'A.M.M a délivré l'autorisation de mise sur le marché de ces deux produits pour les trois indications suivantes :

- Leucémies à tricholeucocytes
- Sarcome de Kaposi associé au SIDA
- Mélanome malin métastasé

Cette disposition est accompagnée de la mise en place d'un suivi spécifique (problèmes d'effets indésirables, de différence de posologies, de l'incertitude de la place de ce traitement et de sa durée...).

Les dépenses liées à ces produits (en hospitalisation ou en ambulatoire) sont soumises au régime du droit commun et les recettes sont incluses par avance dans la dotation globale de financement.

- Circulaire DPHM/DH/DSS/DGS du 19 juin 1987:

Objet : Modalités d'application de la circulaire du 21 avril 1987

En aucun cas la délivrance de ces produits ne pourra être facturée au malade (cession gratuite).

- Circulaire du 10 février 1989 :

Objet : Lutte contre le SIDA
Expertise sur l'utilisation des Interférons

On observe une augmentation des prescriptions dans les hôpitaux d'Interférons dans les indications du sarcome de Kaposi avec une efficacité du traitement très relative.

Il y aura création d'un groupe de travail sur ce sujet.

• Circulaire du 5 février 1990 :

Objet : Rectificatif de l'A.M.M pour la spécialité Introna®

Nouvelles indications thérapeutiques :

- Cancer du rein métastatique ou récidivant,
- Traitement d'entretien du myélome multiple stabilisé ou en plateau après une chimiothérapie d'induction.

• Circulaire du 13 juillet 1990 :

Objet : Recommandations relatives à l'utilisation des Interférons alpha dans le cadre du V.I.H

Avis d'un groupe d'experts :

- ♦ Utiliser des doses moyennes d'Interférons dans le sarcome de Kaposi soit 10 à 12 millions d'U.I /m²/jour
- ♦ Indication chez les patients ne présentant pas de déficit immunitaire (CD4>200) et sans infection opportuniste
- ♦ Intérêt de l'Interféron alpha dans le traitement de l'hépatite chronique C

• Circulaire DPHM/DGS/DH/DSS n°02/94/91-18 du 12 août 1991 :

Objet : Prescriptions et distributions des Interférons et de la Vidarabine dans le traitement des hépatites chroniques actives B

L'A.M.M concernant les spécialités Introna®, Roferon® et Vira-MP® est étendue aux hépatites chroniques à virus B, mais suivront un dispositif spécifique pour leur distribution aux malades.

Le service prescripteur devra être un service d'hépatologie ou de gastro-entérologie et la durée de prescription ne devra pas excéder un mois.

La délivrance de ces produits par la pharmacie se fera après vérification des fiches de suivi des malades, remplies par le médecin responsable (voir fiches de suivi en annexe).

Les dépenses liées à ces produits sont couvertes par la dotation globale de financement mais peuvent être facturées pour les malades non assurés sociaux.

• Circulaire du 19 août 1991 :

Objet : Rectificatif de l'A.M.M pour la spécialité Roferon®

Nouvelle indication thérapeutique :

- traitement de l'hépatite chronique active virale B de l'adulte prouvée histologiquement avec réplication virale persistante.

Posologie : entre 2,5 et 5 millions d'U.I/m² de surface corporelle en injections sous-cutanées 3 fois par semaine pendant 4 à 6 mois.

- Circulaire du 30 décembre 1991:

Objet : Rectificatif de l'A.M.M pour les spécialité Introna[®] et Roferon[®]

Nouvelle indication thérapeutique :

→ hépatite chronique active Non-A, Non-B de l'adulte histologiquement prouvée avec élévation des transaminases sériques et en l'absence de cirrhose décompensée.

Posologie : 3 millions d'U.I 3 fois par semaine en sous-cutané

Le traitement devra être arrêté pour les non-répondeurs au bout de 16 semaines.

- Circulaire DH/AFZ/96 n°369 du 14 juin 1996 :

Objet : Relative à la sortie en ville des Interférons
Incidence budgétaire pour les hépatites chroniques C

Rappel de l'arrêté du 30 janvier 1996 : Les interférons $\alpha 2a$ et $\alpha 2b$ dosés à 3 millions d'U.I/ml sont remboursables aux assurés sociaux et donc disponibles en ville.

Les spécialités Viraferon[®] et Laroferon[®] ne peuvent être rétrocedées par les établissements de santé.

Il y aura donc une réduction des dépenses pharmaceutiques pour l'année 1996.

- Circulaire du 12 juillet 1996 :

Objet : Spécialités rétrocedées

Faire parvenir au ministère les quantités d'Interférons délivrés par la pharmacie en 1995.

3.3.5. Conclusion sur le traitement

Les indications des interférons α s'élargissent au fil des années et les nombreux essais entrepris apporteront sûrement des solutions pour le traitement d'autres maladies.

Cela fait dix ans qu'ils sont commercialisés maintenant et ils ont prouvé leur utilité, que ce soit dans certains cancers et surtout pour les hépatites chroniques B et C, où ils représentent le seul traitement envisageable.

Les interférons alpha restent des médicaments très coûteux et peu facile d'utilisation pour les traitements de longue durée.

3.4. LES INTERFERONS AU C.H.U. DE GRENOBLE

3.4.1. LE BUDGET DES INTERFERONS

3.4.1.1. Budget global

Le budget des interférons fait partie de la dotation globale de financement.

A la pharmacie A. Michallon de l'hôpital de Grenoble, il a terriblement augmenté au cours de ces dix dernières années, depuis la commercialisation des interférons α en 1987.

Pour le traitement des hépatites chroniques B et C, ce sont surtout les dosages à 3 Mi U./ml qui sont utilisés et les doses à 6 Mi U./ml (deux doses de 3 Mi pour Roferon[®] et Introna[®], ou une dose à 5 Mi plus une dose à 1 Mi pour Introna[®]).

L'augmentation des prescriptions d'interférons est nette à partir de 1991, année où la commission d'A.M.M a décidé d'inclure dans les indications des interférons α , le traitement de l'hépatite chronique active B. Puis en 1992, le traitement de l'hépatite chronique active Non-A, Non-B/C a été possible par les interférons.

Le nombre de patients traités par interférons α est en progression constante depuis 1992 et explique l'augmentation de la consommation d'interférons aux doses de 3 Mi U./ml et de 6 Mi U./ml, les schémas thérapeutiques les plus courants étant 3 Mi d'U.I trois fois par semaines ou 6 Mi d'U.I trois fois par semaine en injections sous-cutanées.

3.4.1.2. Coût d'un traitement

Le coût moyen d'un traitement par interféron α au C.H.U de Grenoble, dans le cadre des hépatites B et C, quelque soit le dosage prescrit et la durée du traitement, est d'environ **19 800 francs** par malade.

Ce chiffre élevé explique les enjeux économiques liés aux interférons α et tous les problèmes liés à leur passage en ville, bien que pour les laboratoires fournisseurs, les recettes soient équivalentes à l'hôpital ou en ville.

Pour un traitement suivant le protocole de *3 Mi U.I 3 fois par semaine pendant 6 mois*, le coût est d'environ 10 350 francs.

Pour les protocoles de *6 Mi U.I 3 fois par semaine pendant 6 mois ou de 3 Mi U.I pendant 12 mois*, le coût est d'environ 20 700 francs.

3.4.2. DISPENSATION PAR LA PHARMACIE CENTRALE

Les spécialités Introna® et Roferon® sont réservées à l'usage hospitalier et appartiennent à la liste I.

Seules les pharmacies des établissements publics de santé sont habilitées à délivrer ces médicaments, et sous conditions particulières.

Depuis le 12 août 1991, la *circulaire n°02/04/91/18* précise les modalités de prescription, de dispensation et de prise en charge des interférons dans le cadre des hépatites chroniques actives à virus B.

3.4.2.1. Les services prescripteurs

Les prescriptions d'interféron α doivent émaner des services **d'hépatogastroentérologie** dans le cadre d'une hospitalisation complète ou d'une consultation externe, et sont délivrées pour une durée de traitement de 1 mois

Elles sont établies conformément aux critères d'inclusion des patients et après confirmation du diagnostic d'hépatite chronique par des examens (sérologie, biopsie...).

Les laboratoires pharmaceutiques fournissaient (jusqu'à 30 janvier 1996) aux services prescripteurs d'interféron α , des **fiches** initiales de traitement, des fiches de suivi de traitement et des fiches de fin de traitement.

Celles-ci devaient être obligatoirement complétées par les services et présentées, dûment remplies, à la pharmacie lors de la délivrance du médicament.

3.4.2.2. La délivrance des interférons

Au vu de la prescription et de la fiche de traitement, la pharmacie pouvait délivrer la quantité d'interférons nécessaire pour un traitement de **1 mois** au maximum (sauf cas exceptionnels comme les vacances...).

A la pharmacie A. Michallon, les interférons sont délivrés selon les dosages prescrits par *13 injections* à la fois, afin d'éviter les interruptions de traitement (car les mois font rarement 28 jours).

Les fiches de traitement ainsi que les ordonnances sont photocopiées et classées par ordre alphabétique dans des classeurs. Un dossier est constitué pour chaque patient à la première dispensation et permet le suivi du traitement.

Ces fiches étaient ensuite retournées aux laboratoires qui les exploitaient et transmettaient leurs résultats au ministère de la santé.

• Fiche initiale : (Annexe 27)

Elle comporte : - les initiales du patient
- le nom du médecin prescripteur, son service, le nom de l'hôpital
- l'âge et le sexe du patient
- le mode de contamination et sa date présumée s'ils sont connus
- la date de début de traitement
- le diagnostic virologique, biochimique et histologique
- la posologie et le rythme d'administration du médicament
- les signatures du médecin prescripteur et du pharmacien

• Fiche de suivi : (Annexe 28)

Elle comporte : - les données relatives au patient
- la date de suivi de traitement
- le mois de poursuite de traitement
- les derniers dosages d'ALT et d'ADN
- la posologie du médicament

• Fiche de fin de traitement ou de suivi à 1 an : (Annexe 29)

Elles ressemblent aux fiches de suivi, mais elles comportent en plus :
- le suivi virologique et biochimique
- la date de fin de traitement

3.4.2.3. La prise en charge

Le budget des interférons fait partie de la dotation globale de financement de la pharmacie centrale du C.H.U de Grenoble. Ceci implique que la délivrance des interférons par la pharmacie de l'hôpital ne peut être facturée aux assurés sociaux, lors d'une hospitalisation complète ou d'un traitement ambulatoire. La délivrance des interférons α est une cession gratuite.

Toutefois, une facturation peut être réalisée pour les malades non-assurés sociaux.

3.4.3. PROTOCOLES ET ESSAIS THERAPEUTIQUES AU C.H.U DE GRENOBLE (33)

Les interférons α ont fait l'objet de nombreux essais, en particulier depuis leur production par les laboratoires pharmaceutiques à grande échelle par génie génétique en 1981.

Environ 25 essais sur les interférons, seuls ou en association ont été entrepris en France, rien que pour l'année 1995.

Au C.H.U de Grenoble, une dizaine d'essais ont été réalisés dans le cadre du traitement des hépatites chroniques B et surtout des C.

Les protocoles ont été définis par le service d'hépatogastroentérologie, en accord avec les laboratoires pharmaceutiques promoteurs ou inversement.

3.4.3.1. Protocole Tilcotil[®]/Roferon[®]

Cet essai a concerné des patients atteints d'hépatite C Chronique. Il a débuté au cours de l'année 1993 et a concerné 36 patients.

L'objectif était de comparer le traitement avec l'interféron seul avec un traitement par interféron associé à du Tenoxicam.

Pour cela, les patients étaient séparés en deux groupes :

- Roferon[®] 3 MiU.I 3 fois par semaine + 1 cp/jour de Tilcotil[®] à 20 mg
- Roferon[®] 3 MiU.I 3 fois par semaine + 1 cp/jour de placebo à 20 mg

L'étude s'est déroulée sur 6 mois de traitement.

Le Tilcotil[®] ou Tenoxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien.

3.4.3.2. Protocole Vira-MP[®]/Introna[®]

Cette étude a concerné 18 patients atteints d'hépatite chronique B. Elle a commencé au cours de l'année 1992.

Elle étudie l'association interféron α avec la Vidarabine.

Le schéma thérapeutique habituel préconise des injections de Vira-MP[®] sur 4 semaines :

- 10 mg/kg/j pendant 5 jours
- 5 mg/kg/j pendant 23 jours

puis de l'Introna[®] à 8 millions U.I 3 fois par semaine pendant 6 mois.

3.4.3.3. Protocole Toulouse/Introna[®]

Cet essai à été lancé par les laboratoires Schering-Plough pour des patients atteints d'hépatite C chronique ayant déjà été traités une première fois par interféron.

Il a débuté au cours de l'année 1992 et permet de définir le meilleur dosage d'interféron à utiliser chez ces patients.

C'est donc une étude de retraitement sur des malades **rechuteurs**, selon 3 protocoles différents :

- *groupe I* : 10 millions U.I 3 fois par semaine pendant 6 mois
- *groupe II* : 6 millions U.I 3 fois par semaine pendant 6 mois
- *groupe III* : 3 millions U.I 3 fois par semaine pendant 6 mois

3.4.3.4. Protocole Virémie faible/Introna[®]

L'étude a concerné 8 patients atteints d'hépatite chronique C ayant une **virémie faible**, c'est-à-dire peu de virus dans le sang. Elle a commencé en 1995.

Les patients sont divisés en deux groupes :

- *groupe A* : Introna[®] 3 Mi U.I 3 fois par semaine pendant 12 mois

- *groupe B* : Introna[®] 6 Mi U.I 3 fois par semaine pendant 6 mois, puis 3 Mi U.I pendant 3 mois

3.4.3.5. Protocole Ribavirine/Interféron α

Cet essai a débuté en 1994 et a concerné 11 patients atteints d'hépatite C chronique après absence de réponse à un traitement initial par interféron : ce sont des patients non-répondeurs.

L'étude a pour objectif de comparer l'activité de l'interféron seul et en association avec la Ribavirine.

- *groupe A* : • Interféron 6 Mi U.I 3 fois par semaine pendant 6 mois, puis 3 Mi pendant 6 mois

- *groupe B* : • Ribavirine 1g/jour (600 mg le matin et 400 mg le soir) per os pendant 4 mois

• Interféron 2 mois après le début du traitement par Ribavirine à 6 Mi U.I 3 fois par semaine pendant 6 mois, puis 3 Mi pendant 6 mois

La Ribavirine est un antiviral nucléosidique.

Elle possède une A.T.U en France, mais est commercialisée aux Etats-Unis sous le nom Virazole[®].

3.4.3.6. Protocole Delursan[®]/Roferon[®]

Cette étude a commencé en 1993, sur 8 patients atteints d'hépatite chronique C rechuteurs.

Le Delursan[®] ou acide urso-desoxycholique est utilisé essentiellement pour dissoudre les calculs biliaires et pour améliorer les fonctions hépatiques.

3.4.3.7. Protocole M 2308/Roferon[®]

Commencée en 1993, ce protocole n'a concerné que 5 sujets à Grenoble et avait pour but de comparer les réponses au traitement par Interféron chez des patients atteints d'hépatite chronique C et porteurs ou non du VII.

Le Roferon[®] était prescrit à la dose de 3 Mi U.I 3 fois par semaine pendant 26 semaines.

D'autres essais thérapeutiques sont en cours comme :

⇒ Introna[®]/Introna[®] + Ribavirine chez des porteurs du VHC

⇒ Roferon[®] + placebo/Roferon[®] + Ribavirine

3.4.4. ENQUETE A LA PHARMACIE

Cette enquête a pour but de définir le profil des patients traités par interférons α dans le cadre des hépatites chroniques virales B et C au C.H.U de Grenoble.

L'étude porte sur une période de **5 ans**, de septembre 1991 à septembre 1996 et concerne un total de **494 patients**.

Les données ont été recueillies grâce aux fiches de renseignements sur les malades, fournies par les services prescripteurs lors de la délivrance des interférons α par la pharmacie centrale de l'hôpital.

Les fiches de renseignement et de suivi de traitement stockées à la pharmacie n'étant pas toujours correctement remplies, les données recueillies ne sont pas exhaustives et les résultats qui en découlent sont relativement approximatifs.

Les résultats de l'enquête concernent :

- ⇒ le sexe des patients
- ⇒ l'âge des patients
- ⇒ le diagnostic de l'infection
- ⇒ le mode de contamination de la maladie
- ⇒ l'année de début de traitement
- ⇒ les services médicaux prescripteurs d'interférons
- ⇒ les médicaments utilisés et les différents protocoles
- ⇒ le suivi du traitement

3.4.4.1. La répartition des sexes (tableau page 79)

Pour 13 patients, la fiche de renseignements n'indiquait pas le sexe, ni le prénom. Dans ce cas, le sexe est noté inconnu.

Pour les 481 autres patients, on observe une nette supériorité du nombre de patients traités **masculins**: 62,3% contre 35% de patients féminins, soit les 2/3 de la population traitée.

On peut se demander si les femmes sont en général moins contaminées par les hépatites virales, ou si elles se font moins traiter.

3.4.4.2. L'âge des patients (tableau page 80)

La moyenne d'âge observée est d'environ **42 ans**.

On remarque que les hommes sont traités plus tôt que les femmes (40 ans contre 45 ans et demi).

On peut se poser la question de savoir si la maladie évolue plus rapidement chez les hommes et si elle se déclare plus tôt : les symptômes de l'hépatite apparaîtraient plus rapidement et le dépistage se ferait plus précocement.

Parmi les patients, il y a 14 enfants traités en pédiatrie par le docteur Chouraqui : leur âge varie entre 1 et 15 ans (moyenne à 8 ans), et 8 filles sont traitées contre 6 garçons.

3.4.4.3. Le diagnostic de l'infection (tableau page 81)

- ♦ Les patients traités à l'hôpital dans le cadre des hépatites virales sont, pour 83% d'entre eux, contaminés par le virus de l'hépatite Non-A, Non-B/C.
- ♦ Sur ces patients, environ 5% ont une hépatite compliquée d'une *cirrhose* (stade évolué de la maladie).
- ♦ Environ 16% des patients traités sont atteints d'hépatite B, dont un patient a évolué vers la cirrhose.
- ♦ Pour 1% des patients, l'hépatite B ou C est associée au VIH (virus du SIDA). Ces malades, plus nombreux, en fait, ne sont pas traités par les interférons.
- ♦ Enfin, on retrouve un malade contaminé par les deux virus à la fois.

3.4.4.4. Le mode de contamination (tableau page 82)

Le mode de contamination des hépatites virales est, dans les 2/3 des cas inconnu, c'est-à-dire que le patient ne sait pas comment, ni quand il a été contaminé.

Pour les 40% restant, un quart se sont contaminés par voie *sanguine* (transfusions, toxicomanie...), le reste par une autre voie, notamment *sexuelle*.

3.4.4.5. L'année de début de traitement (tableau page 83)

Cette étude a pour but de déterminer le nombre de patients traités par interféron chaque année et de comparer ces chiffres avec l'année du passage en ville de l'interféron α en 1996.

L'interféron α à une A.M.M pour le traitement de l'hépatite chronique active B en août 1991 et pour l'hépatite C en décembre 1991.

On observe une nette augmentation du nombre de patients traités en 1992 et 1993, car les malades connus vont être traités par interférons.

Pour l'année 1996, on remarque une diminution de la prescription des interférons α , due au passage en ville de ce médicament.

3.4.4.6. Les médicaments prescrits (tableau page 84)

Environ 45% des patients sont traités par Intron[®] et 30% par Roferon[®].

On ne reconnaît aucune différence d'activité ou d'effets secondaires entre ces deux spécialités.

Quelques patients ont changé de spécialités en cours de traitements, peut-être parce qu'ils ne supportaient pas les excipients, ou qu'ils ont développé des anticorps contre l'interféron α 2a ou α 2b.

Les autres patients (environ 20%) suivent, à l'époque du relevé des données, des protocoles particuliers.

Ces patients sont soit : non-répondeurs, rechuteurs, VIH positifs, traités par d'autres antiviraux ou des anti-inflammatoires en association avec les interférons...

Les patients non-répondeurs ou rechuteurs ont déjà été traité par Intron[®] ou Roferon[®], mais sont ici comptabilisés dans les protocoles particuliers.

3.4.4.7. Les services prescripteurs (tableau page 85)

Conformément à la circulaire du ministère, c'est le service d'hépatogastroentérologie qui réalise 90% des prescriptions, que ce soient les chefs de service ou leurs assistants.

Quelques prescriptions (2,8%) sont réalisées par le service de pédiatrie lorsque ce sont des enfants qui sont traités dans le cadre d'une hépatite virale.

Plusieurs prescriptions (4,5%) émanent du service des maladies infectieuses, surtout lorsque les malades sont contaminés, en plus de l'hépatite, par le virus VIH.

Enfin le reste des prescriptions (1,2%) est assuré par le service de néphrologie.

3.4.4.8. Le suivi du traitement (tableau page 86)

Le suivi du traitement par interféron α est basé sur le protocole de traitement défini en premier lieu par le médecin traitant, par exemple, 3 millions U.I 3 fois par semaine pendant 6 mois.

Le traitement peut varier en cours de route pour diverses raisons (mal supporté, pas assez fort, diminution des doses...).

♦ Le traitement complet :

C'est le cas lorsque le patient est allé jusqu'au bout du traitement défini au début et s'il n'a pas été retraité par la suite.

Ceci concerne environ 40% des patients.

On peut en déduire que ces patients ont bien répondu à leur traitement et que la rémission est complète, au moins pour un certain temps.

♦ *Le traitement interrompu :*

C'est le cas pour 27% des patients traités.

Plusieurs raisons peuvent en être l'origine, comme la non-réponse au bout de 16 semaines, un traitement mal supporté, un malade qui ne veut plus aller à l'hôpital tous les mois...

♦ *Le traitement reconduit :*

Environ 1/3 des patients ont vu leur traitement reconduit, après un arrêt plus ou moins long (de quelques mois à quelques années).

Le traitement a pu être recommencé plusieurs fois à différents dosages et selon différents protocoles.

3.4.5. LE PASSAGE EN VILLE

Une directive du ministère de la santé a prévu le passage en ville des interférons alpha pour fin 1995, dans le cadre du traitement des hépatites chroniques actives à virus C.

3.4.5.1. Les spécialités

Les interférons α prennent d'autres noms de spécialités pour leur commercialisation en officine de ville :

- ♦ **Laroféron**[®] 3 Mi U./ml des laboratoires Roche pour l'interféron α 2a qui correspond à la spécialité Roferon[®],
- ♦ **Viraferon**[®] 3 Mi U./ml des laboratoires Schering-Plough pour l'interféron α 2b qui correspond à la spécialité Introna[®].

Elles appartiennent à la liste I et sont remboursables par la Sécurité Sociale.

Ces deux spécialités sont disponibles chez les grossistes-répartiteurs depuis l'automne 1995 et se présentent sous deux conditionnements : boîte unitaire ou boîte de 12 injections sous-cutanées.

Le coût d'un traitement en ville est un peu plus élevé que celui de l'hôpital puisqu'il revient à environ 13 270 francs pour un traitement de 6 mois (au lieu de 10 350 francs) et à 26 540 francs pour un traitement de 12 mois (au lieu de 20 700 francs).

On comprend ici l'intérêt des laboratoires à faire passer leur médicaments le plus rapidement possible en ville.

3.4.5.2. Les prescriptions

Les prescriptions devaient émaner d'un hépato-gastroentérologue hospitalier et ces spécialités étaient à prescription initiale hospitalière. Le relais de cette prescription peut se faire par un médecin spécialiste en hépato-gastroentérologie de ville et maintenant par un médecin généraliste de ville.

3.4.5.3. Bilan pour le C.H.U. de Grenoble (graphiques pages 87 et 88)

La consommation des interférons alpha a un peu diminué en 1996 en ce qui concerne les dosages à 3 Mi U./ml, à la hauteur d'environ 6% pour la spécialité Roferon® et de 20% pour Introna®.

Ces chiffres correspondent à ceux de la consommation des interférons α en ville pour le département de l'Isère (d'après les données du G.E.R.S), puisqu'environ 4000 injections à 3 Mi U./ml ont été prescrites en ville.

Ces résultats sont loin de ceux espérés par les instances publiques qui rendaient le passage en ville des interférons α , dans le cadre du traitement des hépatites chroniques actives C, obligatoire au 1^{er} janvier 1996.

On remarque toutefois une nette diminution des prescriptions initiales au sein du C.H.U. pour les 9 premiers mois de l'année 1996.

On peut donc supposer que certains patients ayant commencé leur traitement par interféron α à l'hôpital en 1995 ou 1994 continuent d'être traités et suivis par les spécialistes du C.H.U. et ne vont pas chercher leurs médicaments dans les officines de ville.

3.4.5.4. Conclusion sur le passage en ville

La sortie de la réserve hospitalière des interférons alpha pour les officines de ville s'est faite relativement vite (4 ans après l'indication dans les hépatites chronique C) par rapport à d'autres médicaments (pour ne citer que la Ciclosporine A).

Ceci a eu lieu sous la pression des laboratoires et des établissements hospitaliers, qui voyaient d'un bon œil la disparition des interférons α de leurs cessions.

De plus le budget de la pharmacie a été diminué du montant correspondant à cette cession pour l'année 1996, puisque le passage en ville était effectif au 1^{er} janvier 1996. Les hôpitaux qui continuent à délivrer les interférons dans le cadre des hépatites C sont hors A.M.M depuis le 30 janvier 1996.

Mais seulement 20% des traitement ont effectivement eu lieu en ville.

Plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène :

- Les patients ayant commencé leur traitement à l'hôpital, avant le passage en ville, continuent d'aller chercher les interférons à la pharmacie hospitalière.
- Les spécialistes et les généralistes exerçant en ville ont réclamés le droits de prescription des interférons α , mais on connaît les mesures d'économies engagées par la Sécurité Sociale et les remontrances adressées au médecins en cas de dépassement d'un certains taux de prescriptions pharmaceutiques.
Or, étant donné le coût d'un traitement par interféron α pour chaque malade, on imagine aisément qu'avec deux ou trois patients, les médecins prescripteurs auraient vite fait de dépasser leur quota de dépenses autorisées.

Donc la pharmacie hospitalière a perdu au niveau de la dotation globale le montant des dépenses liées au traitement des hépatites chroniques C, mais on observe que finalement les dépenses en Immunostimulants, pour l'année 1996, ont légèrement diminué par rapport à 1995, mais sont à peu près les mêmes qu'en 1994.

3.4.5.5. Pour l'année 1997

La consommation des Immunostimulants au 30 avril 1997 a encore augmenté puisqu'elle atteint déjà 1,7 millions de francs pour les 4 premiers mois de l'année, ce qui augure une consommation totale d'environ 5,1 millions pour l'année entière.

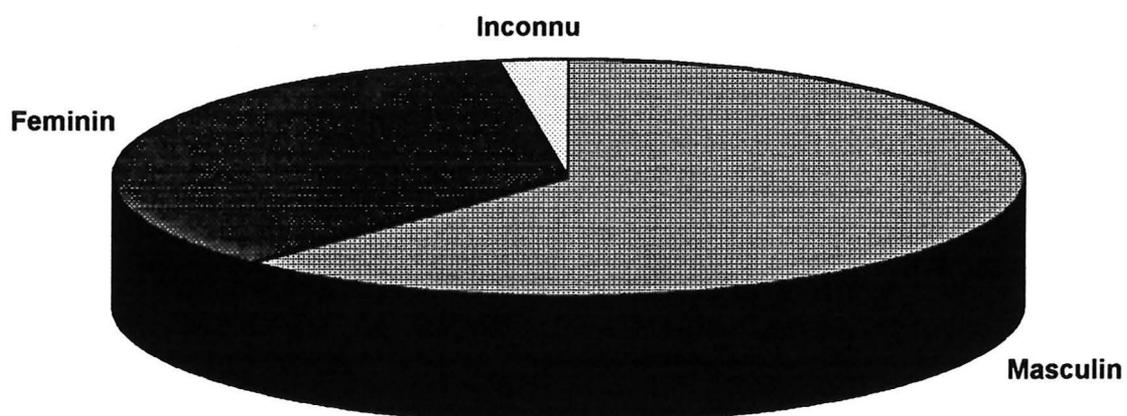
D'autres essais thérapeutiques avec les interférons α sont en cours au C.H.U. de Grenoble qui coûtent relativement chers.

Les interférons α sont toujours utilisés à l'hôpital dans le cadre des autres indications, notamment les cancers, les hépatites B et en hématologie.

Enquête

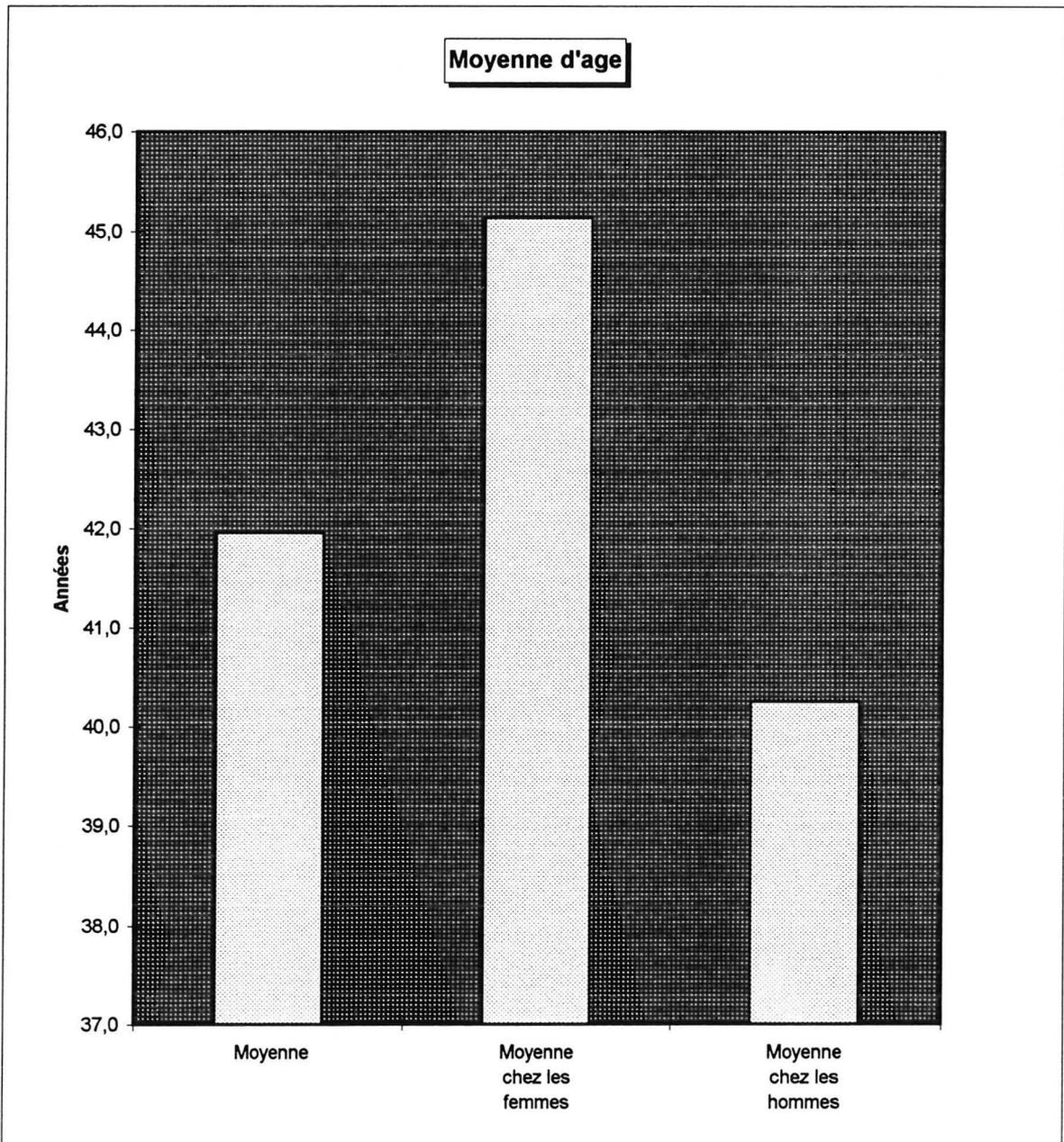
Sexe	Nombres	Pourcentages
Masculin	308	62,3%
Feminin	173	35,0%
Inconnu	13	2,6%

Répartition des sexes



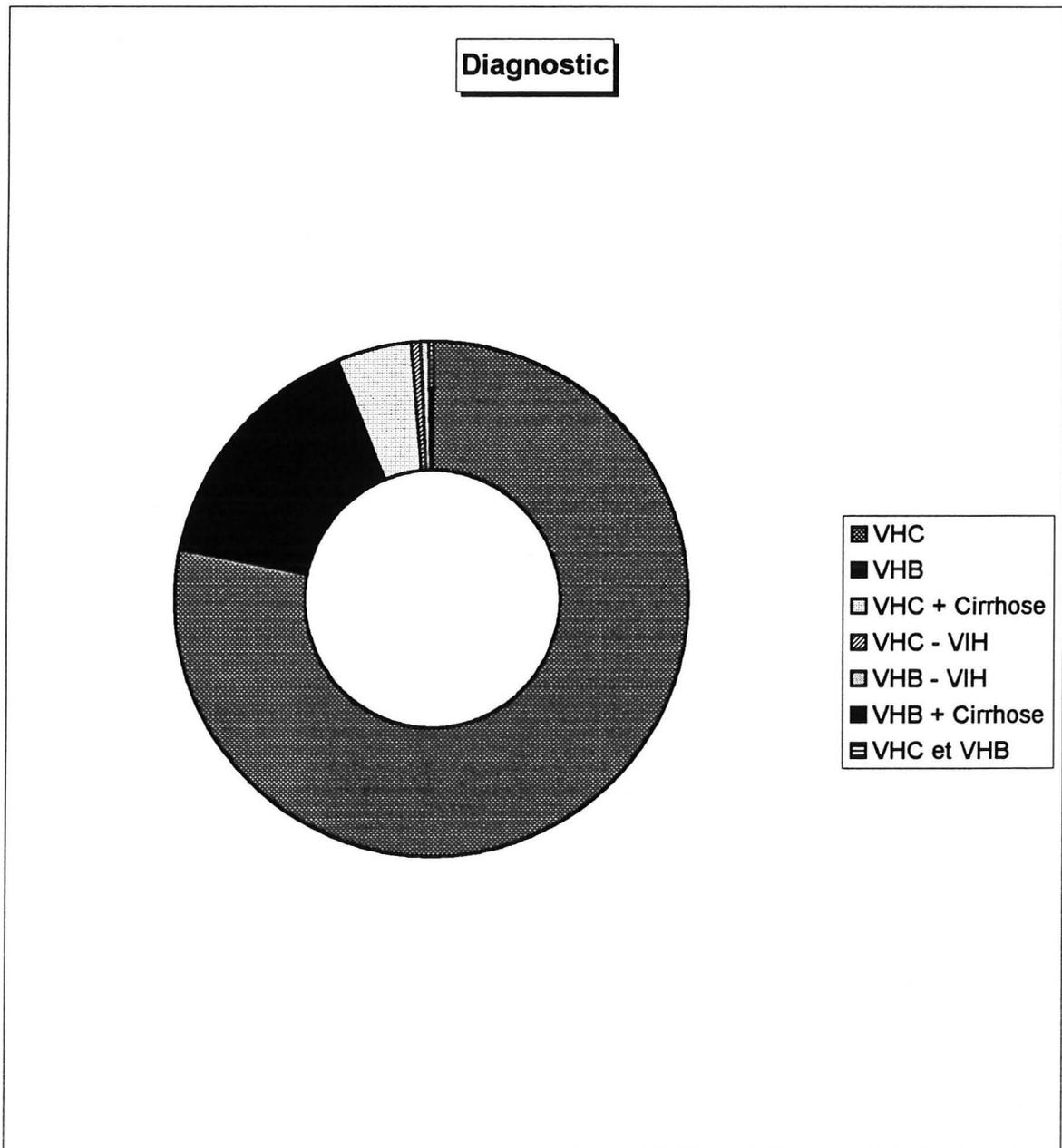
Enquête

Age	Moyenne	Moyenne chez les femmes	Moyenne chez les hommes
Nombre d'années	42,0	45,1	40,3



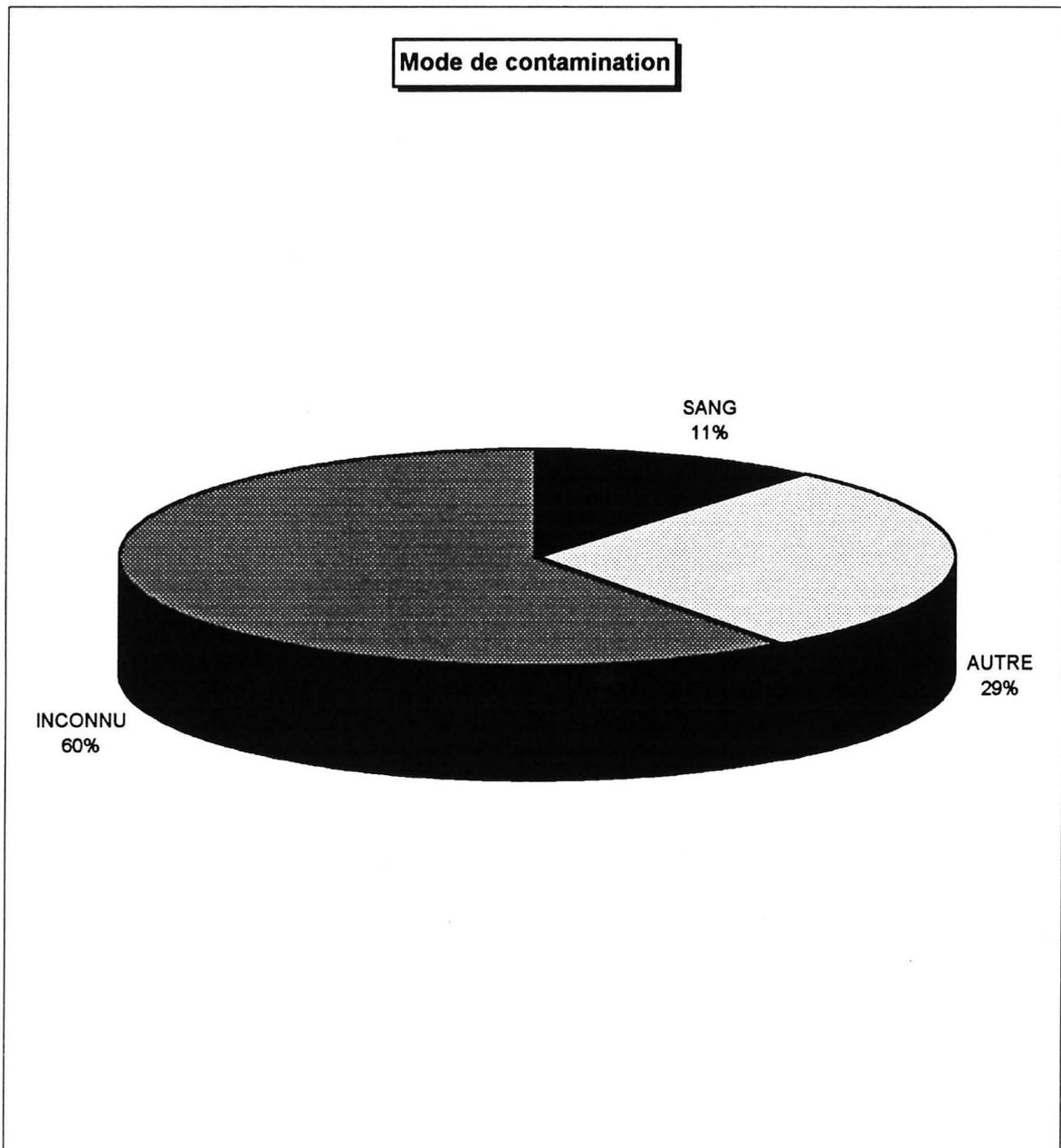
Enquête

Diagnostic	Nombre de patients	Pourcentages
VHC	387	78,3%
VHB	78	15,8%
VHC + Cirrhose	23	4,7%
VHC - VIH	3	0,6%
VHB - VIH	2	0,4%
VHB + Cirrhose	1	0,2%
VHC et VHB	1	0,2%



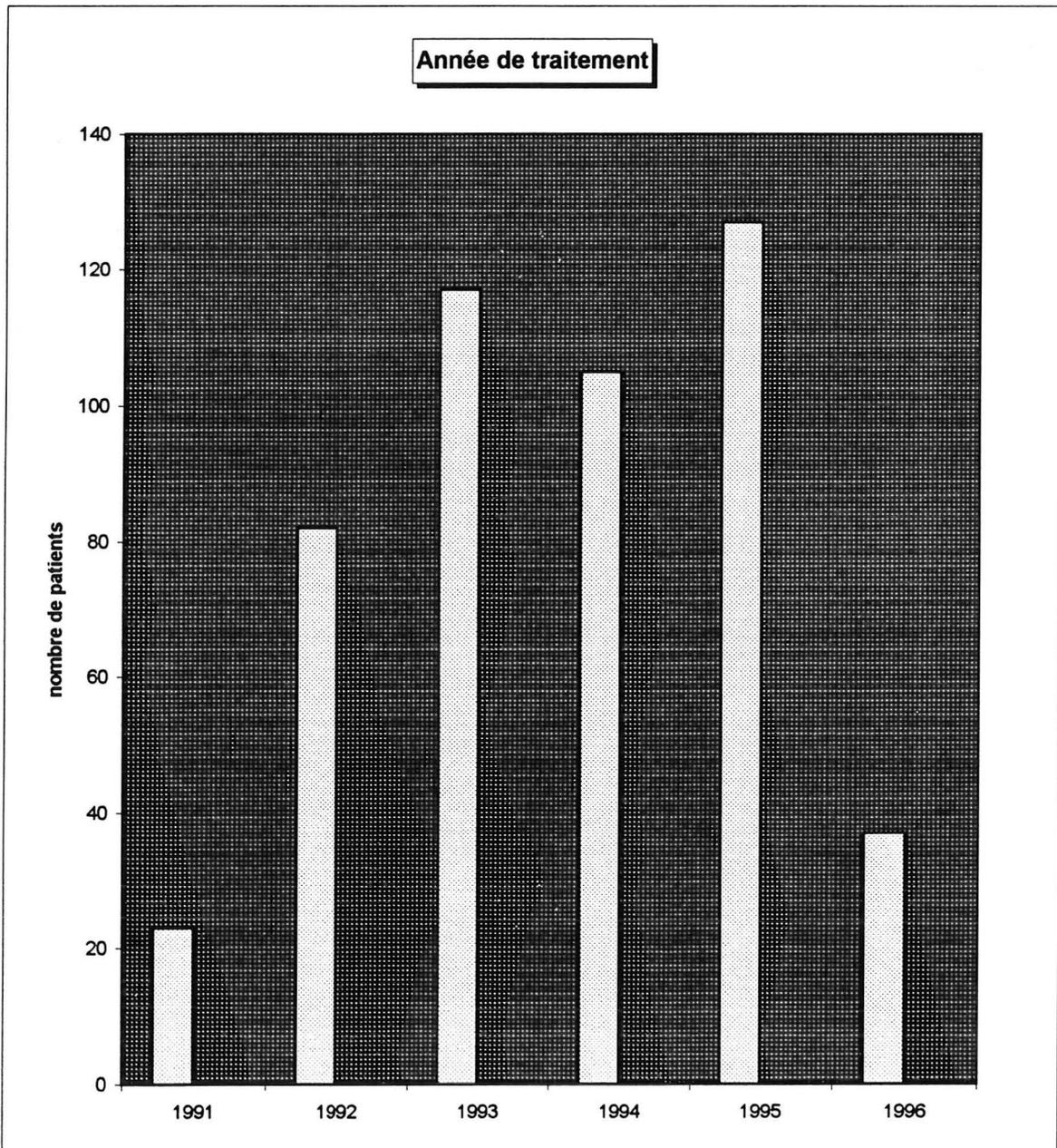
Enquête

Mode de contamination	Nombre de patients	Pourcentages
SANG	55	11,1%
AUTRE	143	28,9%
INCONNU	296	59,9%
TOTAL	494	100,0%



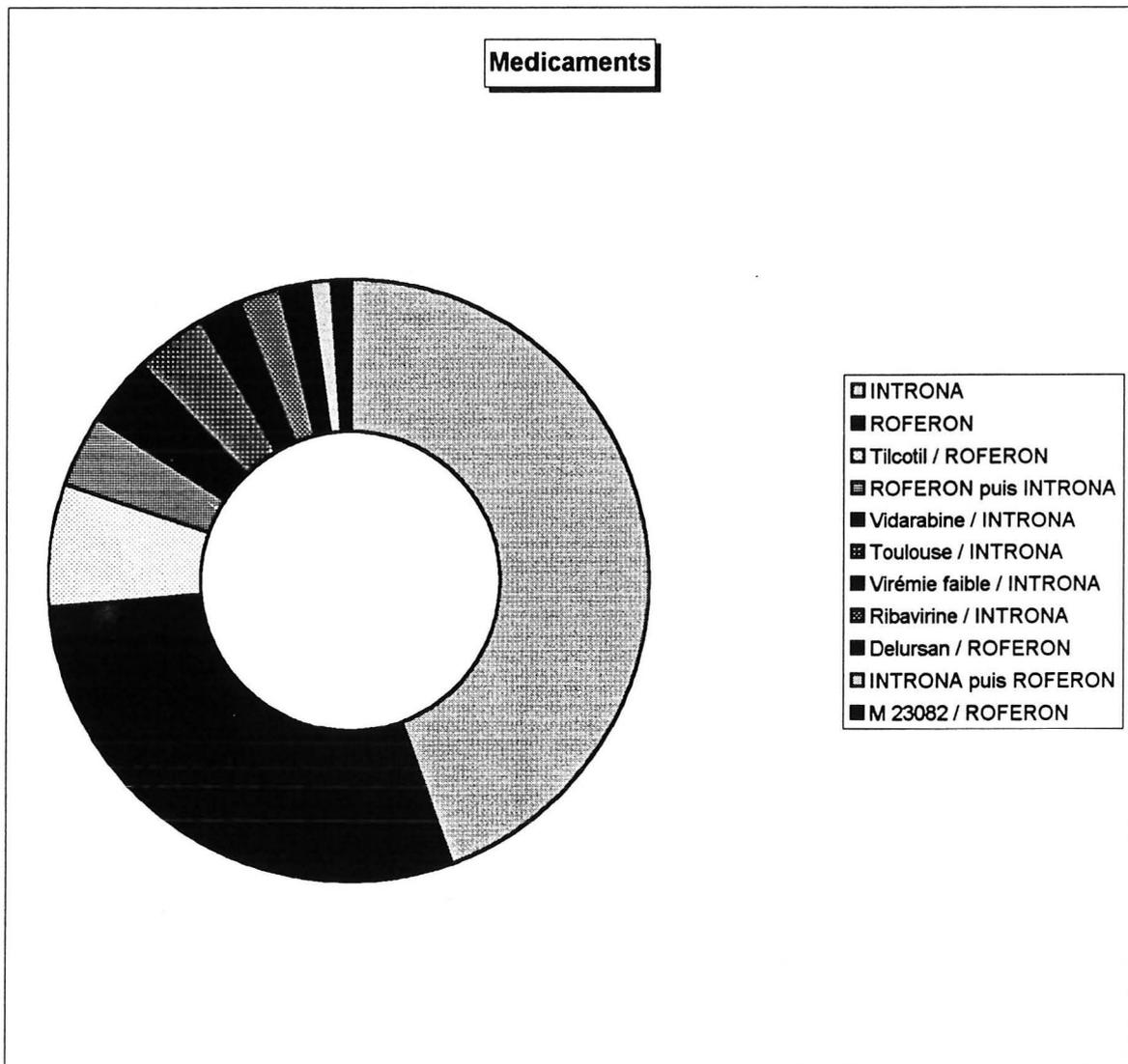
Enquête

Année de début de traitement	Nombre de Patients	Pourcentages
1991	23	4,7%
1992	82	16,7%
1993	117	23,8%
1994	105	21,4%
1995	127	25,9%
1996	37	7,5%



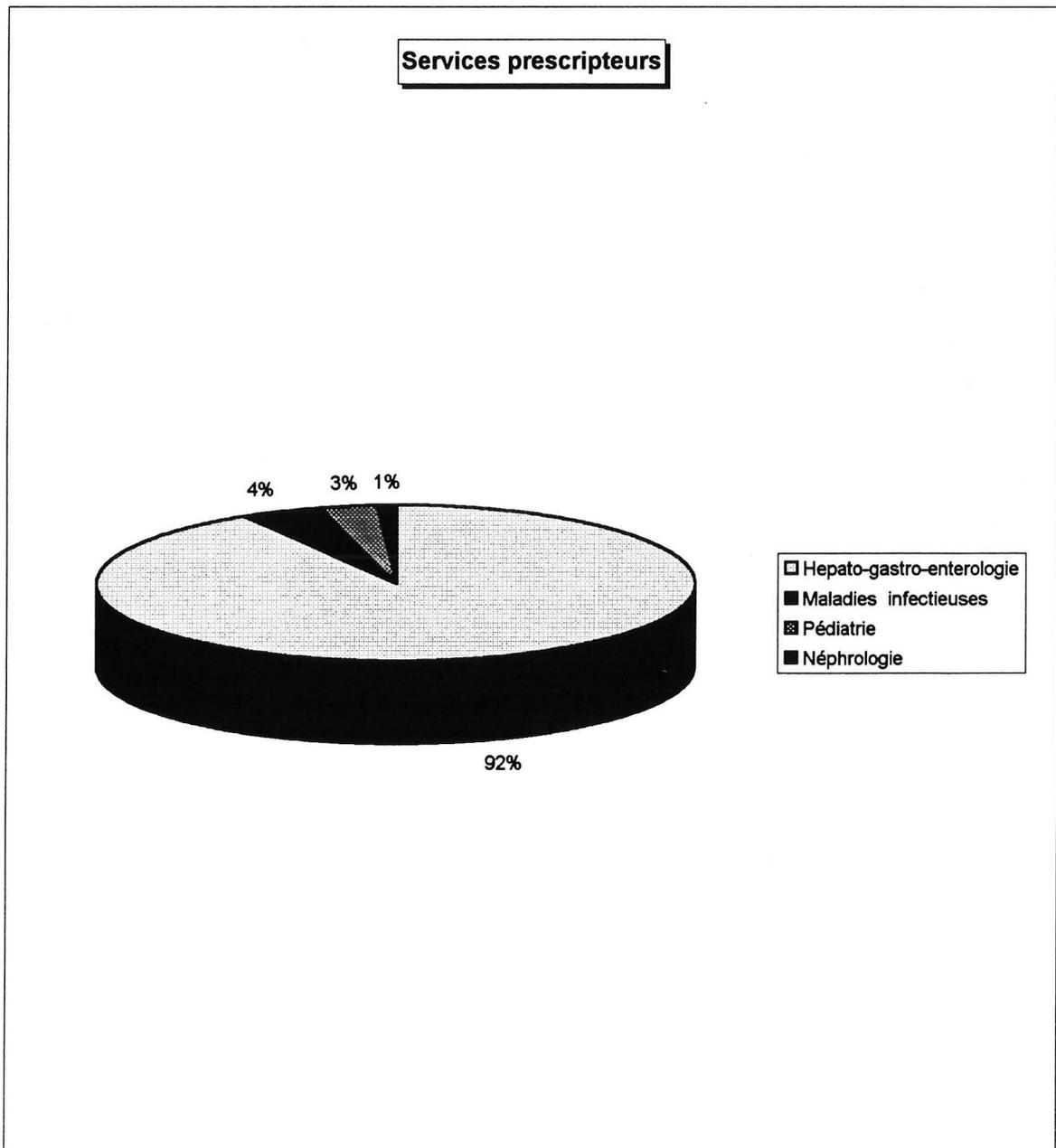
Enquête

Médicaments	Patients traités	Pourcentages
INTRONA	219	44,3%
ROFERON	144	29,1%
Tilcotil / ROFERON	33	6,7%
ROFERON puis INTRONA	20	4,0%
Vidarabine / INTRONA	18	3,6%
Toulouse / INTRONA	19	3,8%
Virémie faible / INTRONA	11	2,2%
Ribavirine / INTRONA	11	2,2%
Delursan / ROFERON	8	1,6%
INTRONA puis ROFERON	6	1,2%
M 23082 / ROFERON	5	1,0%



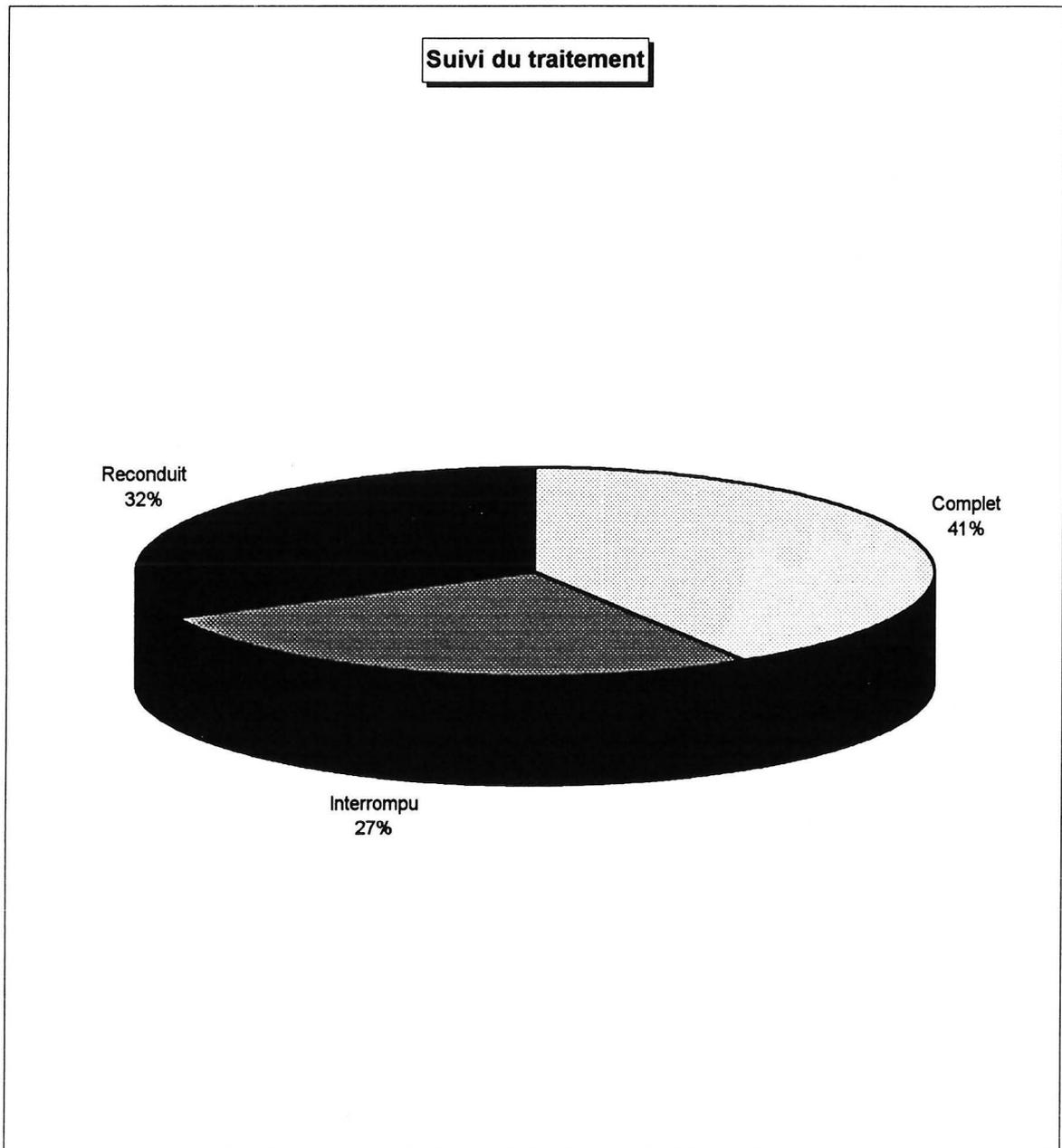
Enquête

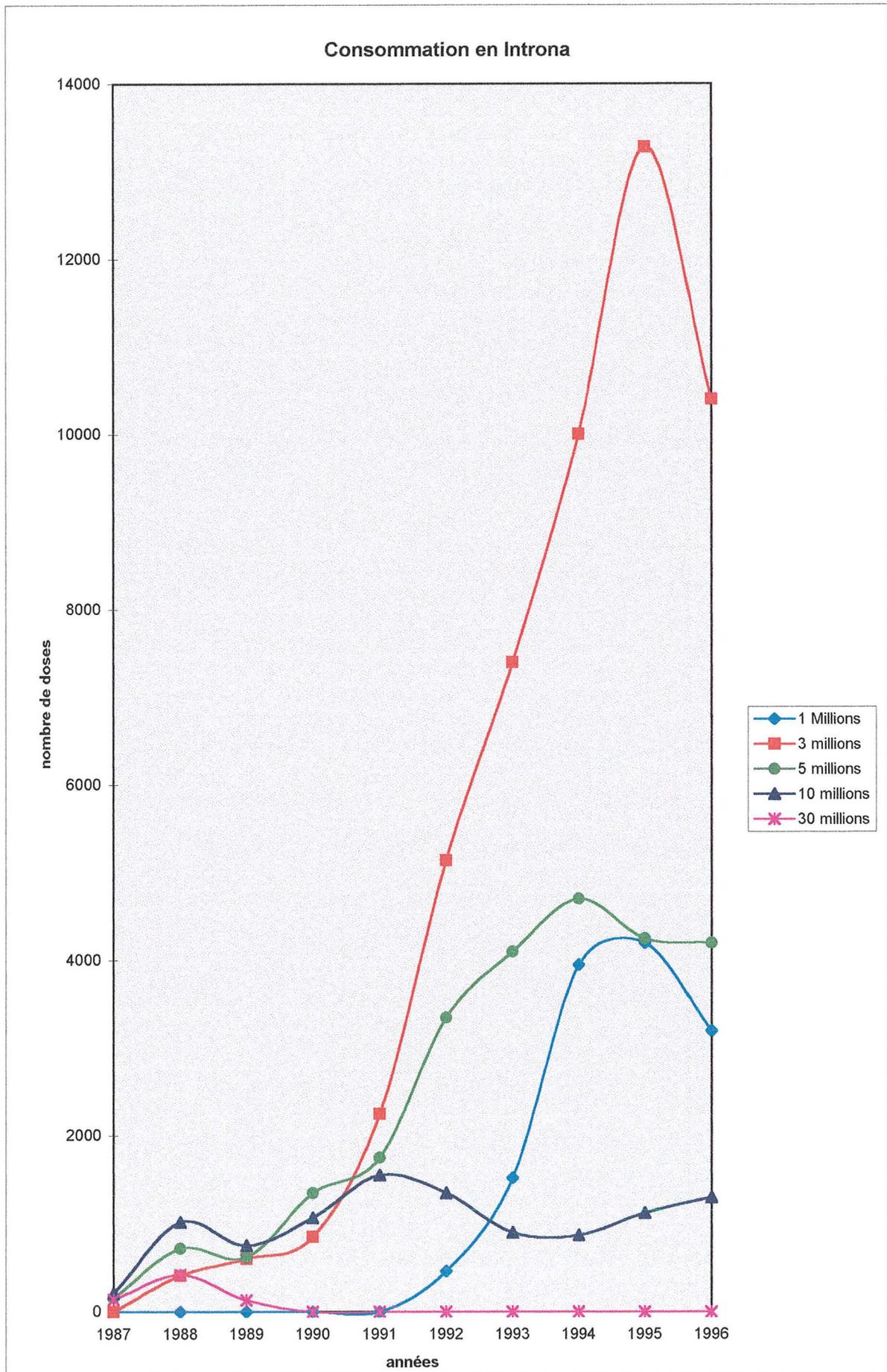
Service prescripteur	Nombres de Prescriptions	Pourcentages
Hepato-gastro-enterologie	452	91,5%
Maladies infectieuses	22	4,5%
Pédiatrie	14	2,8%
Néphrologie	6	1,2%



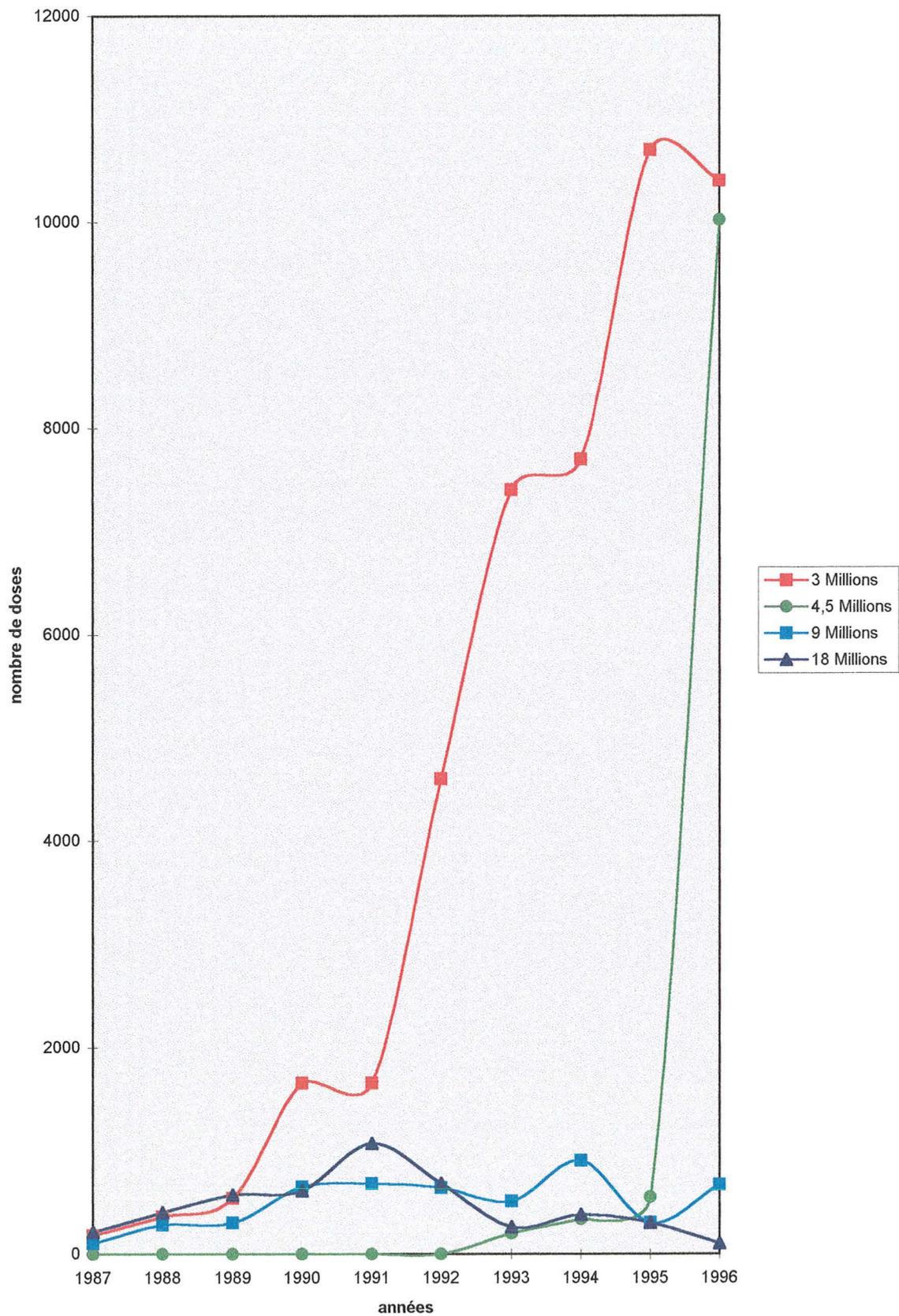
Enquête

Suivi du traitement	Nombre de Patients	Pourcentages
Complet	203	41,1%
Interrompu	132	26,7%
Reconduit	159	32,2%





Consommation en Roferon



CONCLUSION

Le fonctionnement d'une pharmacie hospitalière n'est pas comparable à celui d'une officine de ville. Leur rôle de dispensation des médicaments est le même et se fait sous le contrôle d'un pharmacien. Mais les conditions de délivrance, de remboursement et de financement sont différentes.

La pharmacie hospitalière est un organisme qui a son propre budget accordé par l'assurance maladie (inclus dans le budget global de l'hôpital), et qui doit rendre des comptes aux instances supérieures. Or en ces temps de restrictions budgétaires, sa gestion est d'autant plus complexe que les nouvelles thérapeutiques issues d'années de recherches sont d'un coût très élevé et il faut bien traiter les malades avec ce qu'il y a de mieux en médication. On peut citer le cas des tri-thérapies pour les malades atteints du SIDA. Il faut essayer d'équilibrer le budget de la pharmacie en compensant les dépenses pour les nouveaux médicaments par la sortie en ville d'autres produits depuis longtemps inclus dans la réserve hospitalière.

La réserve hospitalière reste nécessaire pour certains médicaments, afin d'éviter les dérapages de prescriptions de certains produits coûteux, d'assurer les premières délivrances des nouveautés thérapeutiques et le suivi des malades sous ces traitements (avant le passage en ville des spécialités), ou de fournir les médicaments aux patients atteints d'une maladie rare.

C'était le cas pour les interférons alpha au début de leur commercialisation et de leurs premières indications de traitement dans certains cancers. Après dix ans d'utilisation, leur sortie de la réserve hospitalière paraît normale et justifiée par les connaissances acquises au cours des suivis de traitement des patients, notamment dans les hépatites chroniques. Or, le coût de ces traitements fait que la décision du passage en ville des interférons alpha n'a pas été bien appliquée, du moins dans le département de l'Isère.

Le passage en officine de ville d'un médicament reste un problème car il faut l'accord de tous les acteurs économiques (Caisses d'Assurance Maladie, laboratoires fabricants, prescripteurs, pharmaciens...).

ANNEXES

ORGANISATION ADMINISTRATIVE ET FINANCIÈRE

Article L.714-1

Les établissements publics de santé sont des personnes morales de droit public dotées de l'autonomie administrative et financière. Leur objet principal n'est ni industriel, ni commercial. Ils sont communaux, intercommunaux, départementaux, interdépartementaux ou nationaux.

Ils sont créés, après avis du Comité national ou régional de l'organisation sanitaire et sociale, par décret ou par arrêté préfectoral dans des conditions et selon des modalités fixées par voie réglementaire.

Ils sont administrés par un conseil d'administration et dirigés par un directeur nommé par le Ministre chargé de la santé, après avis du président du conseil d'administration.

Les établissements publics de santé sont soumis au contrôle de l'Etat, dans les conditions prévues au présent titre.

Article L.714-1-1

Les établissements publics de santé sont soumis à un régime administratif budgétaire, financier et comptable particulier, défini par le présent chapitre et précisé par voie réglementaire.

Les dispositions du code des marchés relatives à la passation des marchés sont adaptées, par voie réglementaire, aux conditions particulières de leur gestion.

Sous-section 3

Budget et comptabilité des établissements publics de santé

Paragraphe I

Dispositions générales

Article R.714-3-1

D. 92-778 du 31 juillet 1992 (J.O. du 8 août 1992)

Les établissements publics de santé sont soumis au régime budgétaire, financier et comptable défini par les dispositions du décret n° 62-1587 du 29 décembre 1962 et les dispositions suivantes.

Article R. 714-3-2

sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

L'exercice budgétaire et comptable couvre la période du 1er janvier au 31 décembre d'une même année, sauf dans le cas d'une première mise en exploitation d'un nouvel établissement ou d'une cessation définitive d'activité.

Article R.714-3-3

D.92-778 du 31 juillet 1992 (J.O. du 8 août 1992)

La nomenclature budgétaire et comptable est établie par référence au plan comptable général.

Elle comporte quatre niveaux :

- 1° Les classes de comptes ;
- 2° Les comptes principaux ;
- 3° Les comptes divisionnaires ;
- 4° Les comptes élémentaires.

La liste des comptes obligatoirement ouverts dans le budget et la comptabilité des établissements est fixée par arrêté conjoint des ministres chargés du budget, de la santé et de la sécurité sociale.

Article R. 714-3-4

D.92-778 du 31 juillet 1992 (J.O. du 8 août 1992)

La comptabilité des établissements publics de santé a pour objet, la description et le contrôle des opérations ainsi que l'information des autorités chargées de la gestion ou du contrôle de ces établissements.

Elle est organisée en vue de permettre :

- a) La connaissance et le contrôle des opérations budgétaires et des opérations de trésorerie ;
- b) L'appréciation de la situation du patrimoine ;
- c) La connaissance des opérations faites avec les tiers ;
- d) La détermination des résultats ;
- e) Le calcul des coûts des services rendus, notamment en fonction des pathologies et du mode de prise en charge des patients ;
- f) L'intégration des opérations dans la comptabilité économique nationale et dans les comptes et statistiques élaborés pour les besoins de l'Etat.

Article R.714-3-5

D. 92-778 du 31 juillet 1992 (J.O. du 8 août 1992)

Avant de procéder au vote du budget, le conseil d'administration examine, avant le 30 juin de chaque année, le rapport d'orientation prévu à l'article L.714-6, complété par les avis de la commission médicale et du comité technique d'établissement.

Le rapport d'orientation ainsi que la délibération du conseil d'administration sont transmis, dans un délai de huit jours, à l'autorité administrative mentionnée à l'article R.714-3-27, à la direction régionale des affaires sanitaires et sociales, à la caisse chargée du versement de la dotation globale ainsi qu'à la caisse régionale d'assurance maladie qui tient à la disposition des autres organismes responsables de la gestion des régimes d'assurance maladie.

Article R.714-3-6

D.92-778 du 31 juillet 1992 (J.O. du 8 août 1992)

Le rapport d'orientation est établi par le directeur de l'établissement.

Il présente les objectifs et prévisions d'activité de l'établissement pour l'année à venir, tels qu'ils résultent de la mise en œuvre du projet d'établissement et, éventuellement des contrats d'objectif mentionnés respectivement aux articles L.714-11 et L.712-4, ainsi que l'estimation des moyens nécessaires à leur réalisation.

Les informations relatives à l'activité de l'établissement, qui s'appuient notamment sur les systèmes d'informations prévus à l'article L.710-5, sont présentées selon des modalités fixées par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

Article R.714-3-7

D.92-778 du 31 juillet 1992 (J.O. du 8 août 1992)

Le budget de l'établissement public de santé est l'acte par lequel sont prévues et autorisées ses recettes et ses dépenses annuelles. Il détermine les dotations nécessaires à l'établissement pour remplir les missions qui lui sont imparties, dans le respect du projet d'établissement, en fonction notamment des objectifs et des prévisions d'activité présentés dans le rapport d'orientation prévu par l'article L.714-6.

Le modèle des documents de présentation des budgets est fixé par arrêté des ministres chargés du budget, de la santé et de la sécurité sociale.

Les autorisations de dépenses et les prévisions de recette sont votées par le conseil d'administration sur proposition du directeur selon les modalités définies aux articles R.714-3-11 à R.714-3-13 et dans le respect des conditions d'équilibre réel définies à l'article R.714-3-8.

Les décisions modificatives qui ont une incidence sur le montant de chacun des groupes fonctionnels mentionnés à l'article L.714-7 et précédemment approuvés sont votées dans les mêmes conditions.

Celles qui n'ont aucune incidence sur le montant de chacun des groupes fonctionnels précédemment approuvés sont votées par comptes dans les conditions prévues au deuxième alinéa de l'article R.714-3-15.

Toute dépense nouvelle résultant d'une délibération du conseil d'administration exutoire de plein droit ne peut être engagée que du moment où elle n'a pas pour effet de modifier le montant d'un des groupes fonctionnel du dernier budget rendu

Article R.714-3-8

D.92-778 du 31 juillet 1992 (J.O. du 8 août 1992)

Pour être voté en équilibre réel, le budget doit remplir les trois conditions suivantes :

1° La section d'investissement et chacune des sections d'exploitation, présentées selon les modalités prévues aux articles R.714-3-11 à R.714-3-13, doivent être votées en équilibre, sous réserve des opérations relatives à la régularisation des procédures de mise en recouvrement des produits hospitaliers qui font l'objet d'une présentation spécifique dans des conditions fixées par arrêté des Ministres chargés de la santé et du budget ;

2° Les recettes et dépenses doivent être évaluées de façon sincère ;

3° le remboursement de la dette en capital ne doit pas être couvert par le produit des emprunts, sauf dans le cas de renégociations.

Article R.714-3-9

D. 92-778 du 31 juillet 1992 (J.O. du 8 août 1992)

Les activités assurées par les établissements publics de santé sont retracées dans le cadre d'un budget unique, intitulé budget général, à l'exception des opérations d'exploitation concernant les activités ou services suivants qui sont, pour chacun d'eux, obligatoirement retracées dans un budget annexe.

a) Exploitation de la dotation non affectée aux services hospitaliers ;

b) Les unités de soins de longue durée mentionnées au 2° de l'article L.711-2 ;

c) Les établissements de transfusion sanguine régis par le décret n° 54-65 du 16 janvier 1954 ;

d) Chacune des activités relevant de la loi n° 75-535 du 30 juin 1975 ;

e) Les activités de lutte contre l'alcoolisme visées à l'article L.355-1 ;

f) Les structures pour toxicomanes mentionnées à l'article L.711-8.

Aucun de ces budgets annexes ne peut recevoir de subventions d'équilibre du budget général.

Article R.714-3-10

D. 92-778 du 31 juillet 1992 (J.O. du 8 août 1992)

Le budget général des établissements publics de santé est présenté en deux sections :

a) Dans la première section sont prévues et autorisées les opérations d'investissement se rapportant à l'ensemble des activités de l'établissement ;

b) Dans la seconde section sont prévues et autorisées les opérations d'exploitation, à l'exclusion de celles qui sont retracées dans un budget annexe.

Toutefois, ne constituent pas une charge d'exploitation les honoraires des médecins exerçant dans les hôpitaux locaux et dans les cliniques ouvertes, ni les honoraires perçus par les praticiens hospitaliers à temps plein au titre de leur activité libérale.

Article R.714-3-26

D.92-778 du 31 juillet 1992 (J.O. du 8 août 1992)

La dotation globale mentionnée à l'article L.174-1 du code de la sécurité sociale représente la part des dépenses obligatoirement prises en charge par les régimes d'assurance maladie.

Elle est égale à la somme des éléments suivants :

1° La différence entre, d'une part, la totalité des charges d'exploitations inscrites au budget général, à l'exclusion de celles relatives aux annulations de titres de recettes sur exercices antérieurs pour changement de débiteur, et, d'autre part, la totalité des recettes d'exploitation autres que la dotation globale ;

2° Le montant des forfaits annuels de soins fixés dans les conditions prévues à la sous-section 3 de la section I du chapitre V du décret n°58-1202 du 11 décembre 1958, au titre III du décret n° 61-09 du 3 janvier 1961 ainsi qu'à la section 4 du chapitre VI du présent titre.

Paragraphe 4

Approbation, exécution et contrôle de l'exécution du budget

Article R. 714-3-27

D. 92-778 du 31 juillet 1992 (J.O. du 8 août 1992)

Sous réserve des dispositions prises en application de l'article L716-3, le contrôle de l'Etat prévu par l'article L.714-1 est exercé par le préfet du département d'implantation de l'établissement sur rapport du directeur départemental des affaires sanitaires et sociales.

Article R. 714-3-28

D. 92-778 du 31 juillet 1992 (J.O. du 8 août 1992)

Le budget ainsi que les propositions de tarifs de prestations et de dotation globale sont transmis, en vue de leur approbation, au plus tard le 15 octobre de l'année précédant l'exercice auquel ils se rapportent, d'une part à l'autorité administrative mentionnée à l'article R.714-3-27 et, d'autre part, à la caisse chargée du versement de la dotation globale ainsi qu'à la caisse régionale d'assurance maladie, qui les tient à la disposition des autres organismes responsables de la gestion des régimes d'assurance maladie.

Il est accompagné des documents mentionnés à l'article R.714-3-16.

Les décisions modificatives qui ont pour objet de modifier le montant de chacun des groupes fonctionnels précédemment approuvés sont transmises, en vue de leur approbation, à l'autorité administrative mentionnée à l'article R.714-3-27, sans préjudice des dispositions prévues au dernier alinéa de l'article R.714-3-31.

Article R.714-3-29

D.92-778 du 31 juillet 1992 (J.O. du 8 août 1992)

L'autorité administrative mentionnée à l'article R.714-3-27 peut se faire communiquer par l'établissement toute information nécessaire à l'exercice du contrôle de l'Etat, et notamment les documents suivants :

- 1° L'inventaire des équipements et des matériels ;
- 2° L'état des propriétés foncières et immobilières ;
- 3° Le tableau relatif à l'activité, aux moyens et aux consommations par centre de responsabilité mentionné à l'article R.714-3-45 ;
- 4° Le tableau de synthèse des coûts par activité mentionné à l'article R.714-3-43 ;
- 5° Les résultats trimestriels de la comptabilité des dépenses engagées et les tableaux trimestriels des effectifs rémunérés mentionnés à l'article R.714-3-42.

L'établissement tient les documents ci-dessus énumérés à la disposition des organismes responsables de la gestion des régimes d'assurance maladie.

Article R.714-3-30

D.93-510 du 24 mars 1993 (J.O. du 27 mars 1993)

Les actes et documents mentionnés aux articles R.714-3-28, R.714-3-29 et R.714-3-46 sont tenus à la disposition des directeurs régionaux des affaires sanitaires et sociales, du directeur régional de la sécurité sociale des Antilles-Guyane et du directeur départemental de la sécurité sociale de la Réunion.

Article R.714-3-31

D.92-778 du 31 juillet 1992 (J.O. du 8 août 1992)

La caisse régionale d'assurance maladie est chargée de recueillir, au sein d'une commission d'examen des budgets hospitaliers qu'elle préside et réunit, l'avis de chacun des organismes responsables de la gestion des régimes d'assurance maladie sur le budget de l'établissement, ainsi que les observations formulées par les services du contrôle médical. Ces organismes peuvent déléguer à la caisse

régionale d'assurance maladie leur compétence pour exprimer cet avis.

Les représentants des régimes sont désignés par les conseils d'administration des organismes dont ils relèvent. Ils peuvent être désignés parmi les membres du personnel de direction et du contrôle médical.

Le directeur de l'établissement, préalablement informé de la date d'examen du budget et des observations déjà formulées par écrit, est entendu par la commission, à sa demande ou à celle de la commission.

Il est accompagné du président de la commission médicale et assisté de personnes de son choix.

Article R.714-3-45

D.92-778 du 31 juillet 1992 (J.O. du 8 août 1992)

Pour les besoins de la gestion interne, et notamment pour permettre aux responsables de structures et services de suivre la gestion des moyens budgétaires ainsi qu'il est prévu à l'article L.71413, le directeur érige en centres de responsabilité, d'une part, les structures médicales, pharmaceutiques et odontologique telles qu'organisées conformément à l'article L.714-20, et, d'autre part les services administratifs et logistiques.

L'ensemble des centres de responsabilité couvre la totalité des activités et des moyens de l'établissement.

Pour chaque centre de responsabilité, le directeur établit, en concertation avec le responsable de centre, un tableau comportant les éléments relatifs :

- a) à l'activité du centre ;
- b) aux moyens qui sont mis en oeuvre directement, à l'exclusion des moyens qui lui sont fournis par d'autres centres d'un même établissement ;
- c) aux consommations d'actes, de biens et de services à caractère médical, le cas échéant.

Les informations relatives aux moyens sont présentées en valeur financière et en unités d'œuvre représentatives.

La somme des moyens mis en oeuvre dans les centres de responsabilité, exprimées en valeur financière, est égale à la somme des charges d'exploitation inscrites au budget.

Lors de la préparation du budget, le directeur établit le tableau prévisionnel des activités et moyens par centre de responsabilité et le soumet à l'avis du responsable du centre.

En cours d'année et selon une périodicité au moins trimestrielle, un tableau retrace les activités, les charges, les consommations de chaque centre de responsabilité. Il est accompagné d'une analyse des écarts par rapport aux prévisions initiales.

Décret n° 92-776 du 31 juillet 1992,

Relatif au régime budgétaire, financier et comptable des établissements publics de santé, et des établissements de santé, privés participant à l'exécution du service public hospitalier et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) (J. O. 8 août).

TITRE 1er. DISPOSITIONS MODIFIANT LE CODE DE LA SANTE PUBLIQUE.

Art. 1er. *V.C. santé publ., art. R.714-3-1 à R.714-3-53.*

Art. 2. *V.C. santé publ., art. R. 715-7-1 à R. 715-7-6.*

Art. 3. *V.C. santé publ, art. R. 716-5-1 à R. 716-9-1.*

TITRE II. DISPOSITIONS MODIFIANT LE CODE DE LA SECURITE SOCIALE.

Art. 4. [*Mod C s. s., art. R. 174-1, R, 174-1-1 à R. 174-1-9*].

TITRE III. DISPOSITIONS TRANSITOIRES ET FINALES.

Art. 6. Cessent d'être applicables aux établissements de santé publics et privés participant à l'exécution du service public hospitalier les articles 26, 27, 28, 38, 39, 41 et 43 du décret n° 58-1202 du 11 décembre 1958 susvisé, l'article 22 du décret n° 59-1510 du 29 décembre 1959 susvisé, et l'article 6 du décret n° 60-939 du 5 septembre 1960 susvisé.

Art. 7 Pour les établissements publics de santé, les résultats de la section d'exploitation du budget général des exercices 1991 et 1992 sont, sous réserve des dispositions prévues au III ci-après, affectés par décision du conseil d'administration, selon les modalités suivantes :

I. L'excédent est affecté :

- a) A un compte de réserve de compensation ;
- b) Au financement de mesures d'investissement ou de mesures d'exploitation, ces dernières ne pouvant avoir pour effet d'accroître les charges de l'assurance maladie ;
- c) A la couverture des charges d'exploitation.

Cette affectation est inscrite au budget de l'exercice suivant celui au cours duquel l'excédent est constaté.

II. Le déficit est couvert :

a) En priorité par reprise sur le compte de réserve de compensation ;

b) Pour le surplus éventuel, avec étalement, par ajout aux charges d'exploitation de chacun des budgets des trois exercices suivant celui au cours duquel le déficit est constaté.

III. - 1. S'il est constaté que les recettes du budget général d,finies par l'arrêté du 2 janvier 1990 et correspondant à la facturation du forfait journalier, des consultations externes et des tarifs de prestations sont, à la clôture de l'exercice, supérieures aux recettes prévues au dernier budget approuvé de l'exercice concerné, l'excédent de recettes est affecté à la couverture des charges d'exploitation autorisées au dernier budget approuvé de l'exercice en cours.

Les tarifs de prestations et le montant de la dotation globale sont diminués en conséquence.

2. S'il est constat, que les recettes mentionnées au I ci-dessus sont, à la clôture de l'exercice, inférieures aux recettes prévues au dernier budget approuvé de l'exercice concerné, le déficit de recettes ainsi constaté est couvert par ajout aux charges d'exploitation autorisées au dernier budget approuvé de l'exercice en cours.

Les tarifs de prestations et le montant de la dotation globale sont major,s en conséquence.

Les excédents ou déficits de recettes constat,s au III (1 et 2) ci-dessus sont corrigés de la différence existant entre le montant des annulations de titres de recettes pour changement de débiteur et celui des rémissions de titres de recettes sur exercices antérieurs relatifs aux recettes vis,es au III (1) ci-dessus, comptabilisés à la clôture de l'exercice.

Art. 8. Pour les établissements de santé privés participant à l'exécution du service public hospitalier, les résultats d'exploitation des exercices 1991 et 1992 sont affectés suivant les modalités définies à l'article 7 ci-dessus.

Toutefois, lorsque le résultat visé au II de l'article 7 est déficitaire, le montant du déficit à couvrir par ajout aux charges d'exploitation est déterminé après analyse par l'autorité administrative des circonstances ayant engendré de résultat.

Art. 9. Le décret n° 83-744 du 11 août 1983 modifié susvisé est abrogé, sous réserve des dispositions du I de l'article 10 ci-après.

Art. 10. A titre transitoire :

I. - Nonobstant les dispositions de l'article 9 et sans préjudice de celles des articles 7 et 8 du présent décret, tous les actes rattachables à l'exercice budgétaire et comptable de l'année 1992 sont régis par les dispositions du décret n° 83-744 du 11 août 1983 modifié susvisé ainsi que par les dispositions du dernier alinéa de l'article R. 714-3-37 du code de la santé publique.

II. - Les dispositions de l'article R. 714-3-38 du code de la santé publique ainsi que les dates limites mentionnées aux articles R. 714-3-15, dernier alinéa, et R. 714-3-46, cinquième alinéa, dudit code seront applicables ou prises en compte suivant les modalités et le calendrier fixés par arrêt, des ministres chargés du budget et de la santé.

COMPOSITION DES GROUPES DE LA SECTION D'EXPLOITATION Budget général DÉPENSES

Groupe 1. - Charges d'exploitation relatives au personnel

621	Personnel extérieur à l'établissement.
631	Impôts, taxes et versements assimilés sur rémunérations (administration des impôts).
633	Impôts, taxes et versements assimilés sur rémunérations (autres organismes).
641	Rémunérations du personnel non médical.
642	Rémunérations du personnel médical.
6451	Charges de sécurité sociale et de prévoyance : personnel non médical.

Annexe 5

- 6452 Charges de sécurité sociale et de prévoyance : personnel médical.
- 647 Autres charges sociales.
- 648 Autres charges de personnel

Groupe 2. - Charges d'exploitation de caractère médical

- 6021 Produits pharmaceutiques et produits à usage médical.
- 6022 Fournitures, produits finis et petit matériel médical et médico-technique.
- 60321 Variation des stocks de produits pharmaceutiques. Produits à usage médical.
- 60322 Variation des stocks de fournitures, produits finis et petit matériel médical et médico-technique.
- 6066 Fournitures médicales.
- 611 Sous-traitance générale.

Groupe 3. - Charges d'exploitation de caractère hôtelier et général

- 601 Achats stockés de matières premières ou fournitures.
- 602 Achats stockés ; autres approvisionnements (sauf 6021 et 6022).
- 6031 Variation des stocks de matières premières et fournitures.
- 6032 Variation des stocks des autres approvisionnements (sauf 60321 et 60322).
- 6037 Variation des stocks de marchandises.
- 606 Achats non stockés de matières et fournitures (sauf 6066).
- 607 Achats de marchandises.
- 61 Services extérieurs (sauf 611).
- 62 Autres services extérieurs (sauf 621).
- 635 Autres impôts, taxes et versements assimilés (administration des impôts).
- 637 Autres impôts, taxes et versements assimilés (autres organismes).
- 65 Autres charges de gestion courante.
- 7133 Variation des en-cours de production de biens (débits).
- 7135 Variation des stocks de produits (débits).

Groupe 4. - Amortissements, provisions, charges financières et exceptionnelles

- 66 Charges financières.
- 67 Charges exceptionnelles (sauf 6722 et 6724).
- 68 Dotations aux amortissements et aux provisions.

RECETTES

Groupe 1. - Dotation globale de financement

- 70621 Dotation globale.

Groupe 2. - Produits de l'activité hospitalière

- 706221 Médecine et spécialités médicales.
- 706222 Chirurgie et spécialités chirurgicales.

- 7062231 Spécialités coûteuses.
- 7062232 Spécialités très coûteuses.
- 706224 Services de moyen séjour.
- 706228 Lutte contre les maladies mentales (produit de la tarification en hospitalisation complète).
- 70623 Produits des tarifications journalières en hospitalisation incomplète.
- 70624 Produits des tarifications de l'hospitalisation à domicile.
- 70625 Produits des tarifications au titre des conventions internationales.
- 70626 Produit de la tarification au titre de l'hospitalisation des détenus.
- 70627 Forfait journalier.
- 706511 Consultations entièrement payées par les malades.
- 706512 Part des consultations non prises en charge par des organismes d'assurance maladie.
- 70652 Pansements.
- 70653 Bains et massages.
- 70654 Gros appareillage.
- 70655 Interruption volontaire de grossesse.
- 70656 S.M.U.R.
- 70657 Protection maternelle et infantile.
- 70658 Autres produits des activités faisant l'objet d'une tarification spécifique.
- 7066 Produits des écoles paramédicales.
- 7411 Subventions versées aux écoles paramédicales (Etat).
- 7412 Subventions versées au titre de la protection maternelle et infantile.
- 74131 Subventions versées au S.A.M.U.
- 74132 Subventions versées au S.M.U.R.
- 74133 Subventions versées au centre 15.

STOCK

Circulaire n° 155 du 27 octobre 1969 relative à la maintenance minimale des pharmacies des établissements publics hospitaliers (B.O.M.S. 69/47).

Circulaire modifiée ou abrogée : néant.

Le Ministre de la santé publique et de la sécurité sociale,
à
Messieurs les préfets,
Messieurs les directeurs départementaux de l'action sanitaire et sociale,
Messieurs les chefs des services régionaux de l'action sanitaire et sociale,
Messieurs les médecins inspecteurs régionaux de la santé,
Messieurs les pharmaciens inspecteurs régionaux de la santé (pour information),
Messieurs les directeurs et directeurs généraux des établissements hospitaliers publics (pour exécution),

Il m'a été signalé que, dans certains cas, notamment en cas d'urgence, des établissements hospitaliers publics avaient couru le risque de se trouver démunis de médicaments de base et de fournitures pharmaceutiques, faute d'une dotation suffisante.

Il serait regrettable qu'une telle éventualité put se réaliser eu égard à la mission des établissements hospitaliers d'assurer les soins en toute circonstance.

Aussi estimes-je indispensable que les établissements hospitaliers disposent d'un stock minimum de fournitures et de médicaments correspondant à une consommation d'un mois. Des études menées au niveau de l'administration centrale ont permis de déterminer une liste de ces médicaments et fournitures que vous trouverez ci-après :

- oxygène,
- anesthésiques,
- curarisants,
- narcotiques,
- corticoïdes et anti-rhumatismaux,
- antibiotiques,
- sulfamides anti-infectieux,
- antituberculeux,
- sérums et vaccins antitétaniques,
- anti-hémorragiques,
- anticoagulants,
- anti-diabétiques,
- solutés injectables massifs, chlorurés, glucosés,
- succédanés du plasma,
- tonicardiaques,
- antifibrillants,
- antihistaminiques,
- diurétiques,
- neuroleptiques,
- antidépresseurs et I.M.A.O.,
- antimitotiques,
- objets de pansements, suture, plâtre, ect....
- laits médicaux.

Je vous demande donc de prendre toutes dispositions pour que vous puissiez disposer en tout temps et quelles que soient les circonstances d'un stock équivalent à une consommation d'un mois.

J'attacherai du prix à être tenu informé des difficultés que vous pourriez rencontrer pour l'application de la présente instruction.

Pour le Ministre et par délégation : Le chef du service des établissements, J. FAGGIANELLI.

BO.M.S.- Fascicule spécial n° 79/43 bis.

Gestion des pharmacies hospitalières. Fiches techniques d'organisation hospitalière. Fiche n° 6.

ARRETE du 7 décembre 1992 relatif aux bonnes pratiques de fabrication (J.O. du 15 décembre 1992).

Le Ministre de la santé et de l'action humanitaire,

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L.596, R.5115-9,

Arrête :

Art. 1^{er} - Les bonnes pratiques de fabrication mentionnées à l'article R.5115-9 du code de la santé publique auxquelles doivent se soumettre les établissements pharmaceutiques visés à l'article L.596 sont décrites en annexe au présent arrêté (1).

Art. 2 - Les dispositions du présent arrêté sont applicables à compter du 1er janvier 1993. L'arrêté du 20 janvier 1992 relatif aux bonnes pratiques de fabrication est abrogé à compter de cette date.

Art. 3 - Le directeur de la pharmacie et du médicament est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Pour le Ministre et par délégation : Le directeur de la pharmacie et du médicament, J. DANGOUMAU.

CONDITIONS GENERALES D'EXERCICE DE LA PROFESSION DE PHARMACIEN

Article L. 511*

Ord. 67-827 du 23 sept. 1967 (J.O. du 28 sept. 1967)

L.71-1111 du 31 déc.1971 (J.O. du 1er janv. 1972)

L. 75-409 du 29 mai 1975 (J.O. du 30 mai 1975)

et L.75-409 du 10 juil. 1975 (J.O. du 11 juil. 1975)

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Sont notamment considérés comme des médicaments :

- les produits visés à l'article L. 658-1 du présent livre :

Contenant une substance ayant une action thérapeutique au sens de l'alinéa 1er ci-dessus; ou contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par la liste prévue par l'article L.658-sdu présent livre ou ne figurant pas sur cette même liste;

- les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments. Les médicaments vétérinaires sont soumis aux dispositions du chapitre III du titre II du présent livre.

• Lutte contre le tabagisme

L.76-616 du 9 juil. 1976 (J.O. du 10 juil. 1976)

.....Art 17. - Sont considérés comme médicaments et soumis aux dispositions du livre V du code de la santé publique les produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac.

Article L.511-1

L.92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc. 1992)

On entend par :

1° Préparation magistrale, tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ;

2° Préparation hospitalière, tout médicament préparé sur prescription médicale et selon les indications de la pharmacopée en raison de l'absence de spécialité

pharmaceutique disponible ou adaptée. dans la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé et destiné à être dispensé à un ou plusieurs patients dans ledit établissement ;

3° Préparation officinale. tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la pharmacopée et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ;

4° Produit officinal divisé, toute drogue simple. tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur. telle que définie au chapitre 1er bis du présent titre ;

5° Spécialité pharmaceutique. tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ;

6° Médicament immunologique, tout médicament consistant en :

a) Allergène, défini comme tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant ;

b) Vaccin, toxine ou sérum. définis comme tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ;

7° Médicament radiopharmaceutique, tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi. contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ;

8° Générateur, tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ;

9° Trousse, toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ;

10° Précurseur, tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration.

11° (L.n°94-43 du 18 janvier.1994) Médicament homéopathique, tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre état de la Communauté européenne. Un médicaments homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes

12° Médicament réactif, tout produit ayant une activité pharmacologique intervenant dans la fabrication des produits de thérapies génique ou cellulaire.

DES PHARMACIES A USAGE INTERIEUR

Article L.595-1

Loi n°92-1279 du 8 déc. 1992

Les établissements de santé et les établissements médico-sociaux dans lesquels sont traités les malades, (Loi n°94-43 du 8 janv. 1994) "les syndicats interhospitaliers", ainsi que les établissements mentionnés aux articles L. 595-8 et L. 595-9 peuvent disposer d'une ou plusieurs

pharmacies à usage intérieur dans les conditions prévues au présent chapitre.

(L.n°94-43 du 18 janv. 1994) "L'activité des pharmacies à usage intérieur est limitée à l'usage des particuliers des malades dans les établissements de santé ou médico-sociaux où elles ont été constituées ou qui appartiennent au syndicat interhospitaliers".

Dans les établissements publics de santé, la ou les pharmacies à usage intérieur autorisées dans les conditions définies à l'article L. 595-3 sont organisées selon les modalités prévues par la section III du chapitre iv du titre I^{er} du livre VII du présent code.

Article L. 595-2

Loi n°92-1279 du 8 déc. 1992

La gérance d'une pharmacie à usage intérieur est assurée par un pharmacien. Il est responsable du respect de celles des dispositions du présent livre 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 de section III du chapitre I^{er} du présent titre.

La pharmacie à usage intérieur est notamment chargée :

- 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. 512, ainsi que des matériels médicaux stériles;

- 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;

- 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.

(L. n°94-43 du 18 janv. 1994) "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 spécialités pharmaceutiques disponible ou adapté citées au 2° et au 4° de l'article L. 511-13.

DES ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES

Article L. 596

L. 92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc.1992)
et L.94637 du 25 juil. 1994 (J.O. du 27 juil. 1994)

La fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros des médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L. 512, la fabrication, l'importation et la distribution des médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme ainsi que l'exploitation de spécialités pharmaceutiques ou autres médicaments ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques régis par la présente section.

Toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien. dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat.

Les pharmaciens mentionnés à l'alinéa précédent sont dénommés pharmaciens responsables. Ils sont personnellement responsables du respect des dispositions du présent livre ayant trait à leur activité, sans préjudice le cas échéant, de la responsabilité solidaire de la société.

Dans chaque établissement pharmaceutique de l'entreprise, un pharmacien délégué veille au respect des dispositions du présent livre sous l'autorité du pharmacien responsable de l'entreprise. Lorsque le pharmacien responsable exerce ses fonctions dans l'un des établissements pharmaceutiques d'une entreprise, la désignation d'un pharmacien délégué n'est pas obligatoire dans cet établissement.

Les pharmaciens responsables et les pharmaciens délégués doivent justifier d'une expérience pratique appropriée dont la durée et le contenu sont fixés par décret en Conseil d'Etat.

- **CIRCULAIRE n° 651 du 1^{er} juillet 1982** relative aux médicaments à l'hôpital, aux conditions d'achat et de dispensation; situations particulières. (B.O. n° 82/32)

9° Pharmacie.

La pharmacie hospitalière est un organisme central qui a pour fonction d'assurer l'achat, la fabrication éventuelle, et la distribution des médicaments, pansements et certains autres produits.

Elle doit donc être en mesure d'assurer un certain nombre de fonctions :

- une fonction commande et réception des livraisons, qui implique également un certain stockage et le rendu des emballages vides ;
- une fonction de contrôle des produits livrés ;
- une fonction fabrication de médicaments divers à partir de produits bruts ;
- une fonction distribution des produits stockés ou fabriqués ;
- une fonction direction, intendance et gestion, dans laquelle est incluse une fonction d'information interne et externe.

La pharmacie, quel que soit le mode de redistribution interne des médicaments qui a été choisi, mais qui amène cependant les services à disposer toujours d'un stock d'urgence, doit pouvoir assurer 24 heures sur 24 la distribution de tout produit ou médicament nécessaire.

- **CIRCULAIRE n°8015 du 27 juillet 1988** relative à la situation des pharmacies hospitalières et des pharmaciens des hôpitaux. (B.O.M..S.88/81).

I - Les pharmacies hospitalières.

Depuis l'intervention de la loi du 24 juillet 1987 les services pharmaceutiques ont la même nature juridique que les services médicaux. Ils peuvent comprendre des pôles d'activités ; ils peuvent se regrouper en départements. Ils sont placés sous la responsabilité d'un pharmacien chef de service.

L'organisation des services de pharmacie relève des mêmes règles que celle des services médicaux : c' est le conseil d'administration de l'établissement qui délibère sur les créations, suppressions ou transformations de services (article 22, 7° de la loi hospitalière), ces délibérations étant soumises à l'approbation du préfet.

Il importe que, conformément aux dispositions des articles L.570 et 577 du code de la santé publique, une licence soit délivrée par le préfet pour chaque service distribuant des médicaments. Il est bien précisé toutefois que l'octroi d'une licence ne saurait en soi permettre la création d'un service, dont le fondement juridique est autre, comme on l'a vu ci-dessus.

Je vous rappelle que le développement d'activités pharmaceutiques spécialisées au sein d'un service peut être individualisé par la création de pôles d'activité ; il n'y a donc pas lieu de parcelliser les services à l'extrême d'autant que la carrière des pharmaciens n'est plus liée à l'accès à la responsabilité fonctionnelle de chef de service.

- **CIRCULAIRE n° 85/H/1809 du 18 décembre 1985** relative à la mise en oeuvre de la dotation globale dans les établissements hospitaliers publics et privés participant au service public hospitalier (B.O.M.S. 86110).

- **LETTRE MINISTERIELLE du 17 juin 1987** relative à la facturation des médicaments délivrés par les pharmacies hospitalières à des malades ambulatoires. (B.O.M.S. 87/27).

Le Ministre des affaires sociales et de l'emploi
à

Monsieur le préfet, commissaire de la République du département de la Sarthe (direction départementale des affaires sanitaires et sociales).

Mon attention a été appelée par M. le pharmacien chef de centre hospitalier du Mans sur le refus de rembourser hors dotation globale les médicaments délivrés par la pharmacie du centre hospitalier du Mans à des malades ambulatoires sur la base du prix d'achat majoré de 15 p.100.

L'annexe II de la circulaire n° 85 H 1809 du 18 décembre 1985 relative à la mise en oeuvre de la dotation globale fixe la liste des médicaments qui, à titre exceptionnel, peuvent être délivrés à des malades ambulatoires par des pharmacies hospitalières.

Par ailleurs, cette annexe précise que ces médicaments sont remboursés par les organismes d'assurance maladie en sus de la dotation globale.

S'agissant de la base de facturation, je ne vois aucun motif en l'absence de dispositions particulières de facturer ces médicaments sur une base différente de ceux délivrés au cours de consultations et soins externes pour lesquels l'arrêté du 12 mars 1962 autorise une majoration de 15 p. 100 pour frais divers.

Je vous serais reconnaissant de bien vouloir porter le teneur de cette présente lettre à la connaissance de M. le directeur du centre hospitalier du Mans.

DES MEDICAMENTS ET PRODUITS SOUMIS A AUTORISATION

Article L.601

Ord. 67-827 du 23 sept. 1967 (J.O. du 28 sept. 1967)

L.92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc. 1992)

et L.94-43 du 18 janv. 1994 (J.O. du 19 janv. 1994)

Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur qui ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par la Commission européenne en application du règlement (CEE) n°2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, en gros ou au détail, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence du médicament. Cette autorisation peut être assortie de conditions adéquates.

L'autorisation est refusée lorsqu'il apparaît que le médicament ou le produit est nocif dans les conditions normales d'emploi, ou qu'il n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur.

Elle est également refusée lorsque la documentation est les renseignements fournis ne sont pas conformes au dossier qui doit être présenté à l'appui de la demande et dont le contenu est fixé par décret en Conseil d'Etat.

Lorsque, pour certaines indications thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité du médicaments dans les conditions normales d'emploi, dans l'un des cas suivants:

- les indications prévues se présentes si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets;

- l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets;

- des principes de déontologie médicales interdisent de recueillir ces renseignements;

l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée, sous réserve de du respect d'obligations spécifiques, dans des conditions prévues par décret du Conseil d'Etat.

L'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans ; elles est ensuite renouvelable par période quinquennale. Toute modification des éléments d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence du médicament, quelle que soit son importance, doit être préalablement autorisée.

L'autorisation peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'Agence du médicament.

L'accomplissement des formalités prévues au présent article n'a pas pour effet d'exonérer le fabricant ou, s'il est

distinct, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la responsabilité que l'un ou l'autre peut encourir dans les conditions du droit commun en raison de la fabrication ou de la mise sur le marché du médicament ou produit.

Article L.601-1

L.90-86 du 23 janv. 1990 (J.O. du 25 janv. 1990)

Tout médicament destiné à la réalisation de préparations magistrales à l'officine et caractérisé par une dénomination spéciale est soumis aux dispositions de la présente section.

Article L.601-2

L. 92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc. 1992)

Les dispositions de l'article L. 601 ne font pas obstacle à l'utilisation, à titre exceptionnel, de certains médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié et :

a) Que l'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumée, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, et que cette demande a été déposée ou que le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé ;

b) Ou que ces médicaments sont prescrits à des malades nommément désignés et les cas échéant, importés dans ce but, sous la responsabilité du médecin traitant, dès lors que leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et qu'il sont susceptibles de présenter un bénéfice réel.

L'utilisation de ces médicaments est autorisée, pour une durée limitée, par l'Agence du médicament, à la demande du titulaire des droits d'exploitation du médicaments dans le cas prévu au a) ou à la demande du médecin traitant dans le cas prévu au b° du présent article.

Pour les médicaments mentionnés au a), l'autorisation peut être subordonnée par l'Agence du médicament à la condition qu'elle soit sollicitée dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par le titulaire des droits d'exploitation.

L'autorisation peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues au présent article ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique.

Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions d'octroi, de suspension ou de retrait de cette autorisation.

AGREMENT POUR LES COLLECTIVITES PUBLIQUES

Article L. 618

D.53-1001 du 5 oct. 1953 (J.O. du 7 oct. 1953)

et L.93-5 du 4 janv. 1993 (J.O. du 5 janv. 1993)

L'achat, la fourniture, la prise en charge et l'utilisation par les collectivités publiques des médicaments définis aux articles L.601, L.605 et L.606* ci-dessus sont limités dans les conditions prévues ci-dessous aux produits agréés dont la liste est établie par l'agence du médicament.



DISPOSITIONS COMMUNES**Article L. 625**

Ord. 67-707 du 21 août 1967 (J.O. du 22 août 1967)
ratifiée par L. 68-698 du 31 juil. 1968 (J.O. du 2 août 1968)

Les médicaments mentionnés à l'article L. 601 du présent livre, achetés, fournis, pris en charge et utilisés par les collectivités publiques et par les organismes de sécurité sociale doivent comporter sur leur conditionnement, à l'exclusion des spécialités pharmaceutiques présentées sous un conditionnement réservé aux hôpitaux, une vignette portant la dénomination du produit et le prix prévu à l'alinéa 1^{er} de l'article L.593.

Il est interdit d'apposer une vignette sur le conditionnement des spécialités pharmaceutiques ne figurant pas sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

La vignette de tout produit délivré sans prescription médicale ainsi que celle de tout produit fourni à un établissement de soins, et inclus dans le prix de journée de cet établissement, doivent être obligatoirement estampillée par le pharmacien. Cet estampillage a pour effet de supprimer la possibilité de remboursement concernant le médicament.

La vignette doit répondre aux caractéristiques qui sont fixées par décret en vue de permettre le contrôle de l'utilisation du produit par l'usager.

Médicaments soumis à prescription restreinte**Article R. 5143-5-1**

D.94-1030 du 2 déc. 1994 (J.O. du 3 déc. 1994)

L'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation d'un médicament peut classer celui-ci dans une ou plusieurs de catégories de prescription restreinte suivante:

- a) Médicaments réservés à l'usage hospitalier;
- b) Médicaments à prescription initiale hospitalière;
- c) Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

- **DECRET n° 82-253 du 16 mars 1982** portant application des articles L.6618 et L.619 du code de la santé publique (J.O. du 21 mars 1982).

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre de la santé,

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L.618 et L.619,

Décète :

Art. 1^{er} - La commission de transparence créée par le décret n° 80-786 du 3 octobre 1980 est chargée de proposer la liste des médicaments agréés par les collectivités publiques, prévue à l'article L.618 du code de la santé publique.

Art. 2 - Le décret du 28 janvier 1981 fixant la composition de la commission prévue à l'article L.619 du code de la santé publique est abrogé.

Art. 3 - Le ministre de la santé est chargé de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 16 mars 1982.

Pierre MAUROY.

Par le Premier ministre : le ministre de la santé, Jack RALITE.

- **CIRCULAIRE n° 625/77 de la C.N.A..M.T.S. du 2 février 1977** relative au remboursement des médicaments agréés à l'usage des collectivités prescrits à des malades non hospitalisés.

Mon attention a été appelée sur les difficultés que soulève le remboursement des médicaments inscrits sur la seule liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

En effet ces médicaments ne peuvent être pris en charge au titre des prestations légales lorsqu'ils sont achetés à la pharmacie hospitalière sur prescription médicale par des malades non hospitalisés.

Cette situation conduit à une pénalisation de l'assuré ou à une hospitalisation injustifiée préjudiciable sur intérêts des organismes d'assurance maladie.

Pour pallier ces inconvénients il a été admis, en accord avec les services ministériels concernés que ces médicaments non commercialisés seraient pris en charge lorsqu'ils sont délivrés, sur prescription médicale, établie par un médecin hospitalier, par une pharmacie hospitalière publique ou une pharmacie d'établissement d'hospitalisation privée assurant l'exécution du service public hospitalier, à des malades qui quittent l'hôpital sans interrompre leur traitement médical.

Je vous précise que ces médicaments suivent la réglementation propre aux spécialités pharmaceutiques vendues par la voie de l'officine quant à leur durée de délivrance. Cette délivrance est faite sous la responsabilité du pharmacien gérant de la pharmacie hospitalière.

Le remboursement des médicaments ainsi délivrés doit intervenir sur présentation de la prescription médicale signée par un médecin hospitalier et de la feuille de soins sur laquelle doivent figurer la somme effectivement payée par l'assuré à l'occasion de l'achat de ces médicaments, ainsi que le cachet de la pharmacie hospitalière.

Ces médicaments peuvent être facturés et remboursés sur la base du prix d'achat majoré de 15 % hors taxe.

Vous voudrez bien me tenir informé des difficultés que vous pourriez rencontrer dans l'application de la présente circulaire.

Le directeur, Ch. PRIEUR.

LETTRE en date du 25 juillet 1978 du Directeur de la Pharmacie et du Médicament au Président de l'Ordre des Pharmaciens.

Je vous prie d'excuser le retard mis à répondre à votre question relative à la prescription et à la délivrance de médicaments étrangers non commercialisés en France.

Il s'agit, vous le savez, de spécialités pharmaceutiques qui n'ont pas reçu l'autorisation de mise sur le marché en France. Depuis la dissolution, en 1972, du Groupement d'importation des produits pharmaceutiques dont il est fait mention dans la circulaire non datée et périmée qui vous a été remise, une nouvelle procédure a été établie. C'est à la Pharmacie centrale de l'Assistance publique de Paris ainsi qu'aux pharmaciens hospitaliers de province qu'il appartient d'importer ces spécialités étrangères et de les délivrer directement aux malades sur présentation d'une ordonnance.

La mise en application des dispositions des dernières directives européennes va, dans une large mesure, limiter le recours à cette procédure qui, au demeurant, n'est pas satisfaisante. En effet, elle porte pour l'essentiel sur des produits que les fabricants étrangers ne voulaient pas produire en France, en raison de leur faible diffusion.

A l'avenir, les spécialités façonnées à l'étranger pourront recevoir l'autorisation de mise sur le marché en France. Ainsi ces spécialités étrangères pourront-elles prochainement suivre le circuit normal de vente pharmaceutique...

- **CIRCULAIRE n° 651 du 1er juillet 1982** relative au médicament à l'hôpital, aux conditions d'achat et dispensation; situations particulières (B.O.M.S. 82/32).

Le Ministre de la santé

à

Messieurs les directeurs d'établissements hospitaliers,

Messieurs les pharmaciens des hôpitaux,

(sous couvert de messieurs les préfets, commissaires de la République de région, direction régionale des affaires sanitaires et sociales et inspection régionale de la pharmacie, de messieurs les préfets, commissaires de la République, direction départementale des affaires sanitaires et sociales).

Des divergences sur l'interprétation des textes en vigueur ont pu être observées lors d'achat de médicaments dans les établissements de soins.

Ceci me conduit à rappeler expressément que, sauf en cas d'urgence, seuls peuvent être achetés les produits spécialisés agréés pour les collectivités (art. L.618 du code de la santé publique).

Le pharmacien hospitalier est ainsi appelé, dans le plein développement de ses fonctions axées sur la santé publique, à devoir considérer chaque situation particulière dans le cadre des dispositions générales. Afin d'examiner les différents cas d'espèce, il convient d'envisager successivement les médicaments dépourvus d'autorisation de mise sur le marché, puis le puis le médicament possédant une telle autorisation.

1. Médicament dépourvu d'autorisation de mise sur le marché en France.

Il peut s'agir du médicament en cours d'expertise ou du médicament répondant à un besoin thérapeutique particulier.

1.1 Pour ce qui est du médicament en cours d'expertise la preuve d'efficacité et de sécurité suffisante dans les conditions normales d'emploi n'a pas été apportée auprès des autorités françaises

Lorsque l'expertise clinique a lieu dans un établissement hospitalier public, le « responsable de la mise sur le marché » qui demande cette expertise doit obligatoirement, conformément aux dispositions de l'article R.5126 du code de la santé publique, en même temps signaler au Ministre chargé de la santé, direction de la pharmacie et du médicament (bureau PH 13) et communiquer au pharmacien dudit établissement :

- l'objet de cette expertise ;
- le nom du ou des experts qui en sont chargés ;
- la date probable d'exécution de cette expertise ;
- le ou les lieux où cette expertise est réalisée .

Ce médicament par définition même ne peut, après avoir été remis gratuitement aux experts par le laboratoire, qu'être dispensé dans le cadre d'une expertise clinique. Ce n'est que très exceptionnellement, en cas d'accord entre un médecin demandeur, l'expert et le fabricant, que ce produit peut être disponible dans un autre service que celui où se situe l'équipe de réalisation de l'expertise.

Cette procédure s'inspire d'un souci évident de protection de la santé publique. Son respect revêt en outre un caractère indispensable pour le bon fonctionnement des services de pharmacie hospitalière.

Elle s'applique aussi bien au médicament fabriqué sur le territoire national qu'à la spécialité seulement disponible à l'étranger et qui a fait l'objet d'une autorisation d'importation en vue d'expertise.

Toute constatation, par le pharmacien hospitalier, d'un manquement à cette déclaration d'expertise nécessite un rappel auprès du laboratoire concerné et d'être signalé à la direction de la pharmacie et du médicament.

1.2. Le médicament répondant à un besoin thérapeutique particulier et disponible à l'étranger peut, selon une procédure dérogatoire, faire l'objet d'une implantation

Il ne peut s'agir, en tout état de cause, que d'un médicament n'ayant pas d'équivalent sur le marché français. En effet, l'hôpital ne doit intervenir alors que pour dispenser le médicament qui serait reconnu, dans une circonstance donnée, comme absolument indispensable et sans possibilité de remplacement.

Le médecin hospitalier devra donc accompagner sa demande nominative auprès du pharmacien des justifications et de la documentation technique concernant le produit. Il devra en outre joindre une attestation par laquelle il déclare prendre la responsabilité du traitement qui serait entrepris.

Les critères de choix d'introduction sur le territoire national d'un tel produit doivent être extrêmement stricts. L'importation de ce médicament, prévue par arrêté interministériel du 22 septembre 1965, est subordonnée à une autorisation préalable délivrée par le ministère de la santé, direction de la pharmacie et du médicament (bureau PH 8).

L'approvisionnement a été envisagé par l'arrêté du 22 octobre 1973 qui autorise la pharmacie centrale de l'assistance publique de Paris à procéder, pour les besoins hospitaliers de l'assistance publique et pour ceux de tous autres établissements d'hospitalisation, à l'acquisition de médicaments importés.

Actuellement, il est admis que cette même procédure peut être utilisée par les établissements de soins pourvus d'une pharmacie à usage intérieur.

Ces médicaments sont essentiellement importés par la filiale française du laboratoire étranger lorsqu'une telle filiale existe, ou par le pharmacien de l'établissement qui s'adresse lui-même au fournisseur étranger.

La demande d'autorisation d'importation doit être faite par l'importateur sur présentation des justificatifs techniques et médicaux.

Afin d'apprécier au mieux l'absence d'équivalence et de situer le plus justement possible la demande d'importation, l'administration peut recueillir, dans le domaine thérapeutique visé, tous avis techniques d'un consultant ou d'un groupe de consultants.

2. Médicament possédant une autorisation de mise sur le marché en France.

2.1. Le médicament possédant une autorisation de mise sur le marché ne peut être dispensé au sein de l'hôpital, sauf en cas d'urgence, que s'il a obtenu l'agrément pour les collectivités.

Il convient de rappeler tout particulièrement les dispositions de l'article L.618 du code de la santé publique :

L'achat, la fourniture, la prise en charge et l'utilisation par les établissements d'hospitalisation publics ou, selon le décret n° 81-299 du 31 mars 1981, privés, des médicaments définis à l'article L.601, sont limités aux produits agréés dont la liste est établie par le Ministre de la santé.

Ce n'est qu'exceptionnellement, en l'attente d'agrément pour les collectivités et afin d'honorer la prescription d'un médecin hospitalier visant un médicament jugé, dans le cas d'espèce, comme indispensable que le pharmacien peut être ponctuellement conduit à obtenir une autorisation d'achat et de dispensation auprès du ministère de la santé, direction de la pharmacie et du médicament (bureau PH 3).

Dans l'hypothèse où le médicament a été importé avant l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour répondre à un besoin thérapeutique particulier (voir ci-

dessus § 1.2), cette autorisation d'achat et de dispensation est également nécessaire..

Un prix d'achat peut être indiqué comme base de référence, lors de l'attribution de la dérogation.

2.2. Il y a lieu de bien préciser également que la spécialité pharmaceutique est agréée pour les collectivités au vu d'indications thérapeutiques reconnues comme scientifiquement établies; toute prescription du médicament en dehors des indications fixées par l'autorisation de mise sur le marché engage la seule responsabilité du médecin hospitalier.

2.3. De même, il est utile de rappeler les dispositions de l'article L. 625 :

Lorsqu'une spécialité pharmaceutique fournie aux établissements de soins et incluse dans le prix de journée n'est pas présentée sous un conditionnement réservé aux hôpitaux, sa vignette doit obligatoirement être estampillée par le pharmacien afin de supprimer toute possibilité de remboursement.

3. Rétrocession du médicament réservé à l'hôpital

En ce qui concerne la rétrocession aux malades des médicaments utilisés par les hôpitaux et non commercialisés par les officines de ville, elle peut être toutefois, ceci demande la présentation d'une ordonnance responsabilité du traitement, avant que le relais ne soit assuré par le médecin de famille.

Cette rétrocession peut concerner :

- Les médicaments importés, dépourvus d'autorisation de mise sur le marché (voir ci-dessus - 1.2) ;

- Les spécialités pharmaceutiques possédant une telle autorisation, en l'attente d'agrément pour les collectivités, dont l'achat et l'emploi par l'hôpital auront été exceptionnellement autorisés (voir ci-dessus § 2.1);

- Les médicaments dont les conditions d'administration et/ou les contrôles en cours de traitement peuvent nécessiter une conduite ou une mise en route de la thérapeutique dans le cadre de l'établissement de soins.

Vous voudrez bien me faire connaître les difficultés rencontrées dans l'application de la présente circulaire.

Pour le Ministre de la santé et par délégation : Le directeur du cabinet,

Jacques LATRILLE.

CIRCULAIRE n° 85/H/1809 du 18 décembre 1985 relative à la mise en œuvre de la dotation globale dans les établissements hospitaliers publics et privés participant au service public hospitalier (B.O.M.S. 86/10).

ANNEXE II

Produits pharmaceutiques, fournitures délivrées par les établissements hospitaliers

Conditions de délivrance des produits pharmaceutiques	Type de médicaments	Situation par rapport à la dotation globale
Malade hospitalisé	Tous médicaments, produits, fournitures	Inclusion dans la dotation globale
Médicaments et produits divers dispensés au cours de consultations et soins externes	Produits pharmaceutiques Pansements Accessoires	Inclusion dans dotation globale dans les mêmes conditions que les actes auxquels ils se rapportent. Base de facturation et de remboursement : facturation sur la base du prix d'achat + 15 p. 100 Facturation sur la base des tarifs forfaitaires. Facturation sur la base du prix payé + 15 p. 100 dans la limite du T.I.P.S.
	Produits radioactifs	Facturation = prix de revient unitaire par Z + 15 p. 100 x coefficient de l'acte.
	Sang et produits sanguins	Facturation au prix de cession
Sang et produits sanguins délivrés par les centres de transfusion sanguine, y compris ceux qui sont en B A d'un hôpital	Sang et produits sanguins	Exclusion de la dotation globale. Facturation du prix de cession.
Médicaments délivrés par les pharmacies hospitalières à des malades ambulatoires	Médicaments délivrés dans le cadre des dérogations prévues à l'article L.578 du C.S.P Hormones de croissance Nutriments nécessaires aux enfants phénylcétonuriques Médicaments importés Spécialités Sandimmun (jusqu'au 30 décembre 1996). Médicaments réservés à l'usage hospitalier et délivrés à des malades ambulatoires pour des poursuites de traitement.	Exclus de la dotation globale (possibilité pour les caisses de passer une convention de dispense d'avance des frais avec les hôpitaux) Pris en charge sur présentation d'une prescription médicale hospitalière et d'une feuille de soins établie par la pharmacie hospitalière
Médicaments dispensés au personnel des établissements hospitaliers	Médicaments et produits	Intégrés dans la dotation globale

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION ET DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUES

(B.O.M.S. 85/19 bis).

Préambule:

En application de l'article 19 bis de la directive 75/319/CEE modifiée du 20 mai 1975, la Communauté européenne (CEE) s'est dotée, en janvier 1989, d'un guide des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments, résultats des travaux d'experts du domaine pharmaceutique des différents états membres. La directive 91/356/CEE du 13 juin 1991 a établi les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain et fait référence au guide européen des bonnes pratiques de fabrication. Cette directive devait être mise en œuvre par les Etats membres au plus tard le 1^{er} janvier 1992.

La loi 92-1279 du 8 décembre 1992 (Journal Officiel du 11 décembre 1992) a modifié l'article L.600 du Code de la

Santé Publique qui désormais stipule que la fabrication des médicaments et des produits mentionnés à l'article L.658-11 doit être réalisée en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication dont les principes sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé. La portée juridique de ces bonnes pratiques s'est ainsi renforcée passant au stade de l'instruction ministérielle (1978) à l'assise législative.

L'Agence du médicament a été créée par la loi n°93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicaments (journal officiel du 5 janvier 1993). Les attributions de l'Agence sont définies à l'article L.567-2 du code de la santé publique : elle est, notamment, chargée de l'application des lois et règlements relatifs à la fabrication des médicaments à usage humain et des produits mentionnés à l'article L.658-11. Les domaines autres que ceux visés à l'article L.567-2 sont de la compétence de l'Etat.

Dans ce cadre, l'Agence du médicament a élaboré une nouvelle édition du guide des bonnes pratiques de fabrication, transcription en droit interne du guide européen des bonnes pratiques de fabrication daté "janvier 1992". Cette nouvelle édition intègre notamment les nouvelles dispositions du code de la santé publique relatives à la circulation des médicaments. Plus particulièrement, le

point 2.4. du chapitre "PERSONNEL" est modifié. Enfin, deux nouvelles lignes directrices particulières d'origine communautaire sont ajoutées concernant la fabrication des médicaments dérivés du sang ou du plasma humains et la fabrication des médicaments destinés à des essais cliniques.

Ce guide ne s'applique qu'au médicaments à usage humain et produits mentionnés à l'article L.658-11. Cette édition, datée "juin 1995", se substitue à celle datée "janvier 1993". Ce guide sera régulièrement révisé.

Ces recommandations sont applicables aux médicaments préparés à l'avance dans les pharmacies des établissements de soins.

ARRETE DU 10 MAI 1995

NOR : SANP 9501524 A

Le ministre délégué à la santé, porte-parole du gouvernement,

Vu le code de la santé publique et notamment les articles L.596 et L.600 ;

Arrête :

Article premier.- Les bonnes pratiques de fabrication mentionnées à l'article L.600 du code de la santé publique auxquelles doivent se soumettre les établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L.596 sont décrites en annexe du présent arrêté.

Article 2.- Les dispositions du présent arrêté sont applicables à compter du 15 juin 1995. L'arrêté du 7 décembre 1992 relatif aux bonnes pratiques de fabrication est abrogé à compter de cette date.

Article 3.- Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence du médicament sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté qui sera publié au journal officiel de la République française.

- **INSTRUCTION n° 664 du 1er octobre 1985** relative aux bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques (B.P.F.). (B.O.M.S. 85/19 bis).

Le Ministre des affaires sociales et de la solidarité nationale porte-parole du Gouvernement

à

Messieurs les commissaires de la République, préfets de région,

Messieurs les directeurs régionaux des affaires sanitaires et sociales,

Messieurs les pharmaciens inspecteurs régionaux de la santé.

Pour assurer la qualité du médicament et favoriser la mise en oeuvre du système international de certification de la qualité des produits pharmaceutiques, il est apparu nécessaire de préciser les conditions dans lesquelles doivent fonctionner les établissements pharmaceutiques (mentionnés à l'article L.596 du code de la santé publique) pour offrir toutes garanties pour la santé publique.

L'arrêté du 1^{er} octobre 1985 prévoit par conséquent l'institution de nouvelles recommandations concernant les bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques.

Ces recommandations ont été établies à l'initiative du ministère chargé de la santé par un groupe de travail réunissant, aux côtés des représentants de l'administration, des experts universitaires et industriels. Elles précisent, actualisent et complètent les instructions d'octobre 1978 et de décembre 1980 relatives aux bonnes pratiques de fabrication.

Ces recommandations précisent les différents moyens à mettre en oeuvre dans la fabrication et la production pharmaceutiques afin de garantir la qualité des produits mis sur le marché. Sont ainsi décrits les différents objectifs à atteindre en matière d'organisation, de personnel, de matériel, de locaux ainsi que les modalités de contrôle nécessaires.

Il est en effet nécessaire que ces recommandations s'adaptent aux progrès de la technologie et concourent ainsi à une meilleure efficacité de la gestion de la qualité dans les établissements pharmaceutiques.

L'inspection de la pharmacie veillera, comme par le passé, à l'application de ces principes essentiels qui sont destinés à la fois à donner une interprétation plus précise des dispositions générales des lois et règlements et à constituer entre les industriels et les autorités de tutelle une base de dialogue. A cet égard, elle dressera un inventaire permanent de l'état des établissements soumis à son contrôle et établira, à intervalles réguliers, un bilan des conditions de leur fonctionnement au regard des dispositions figurant dans ce nouveau document.

Pour le Ministre et par délégation : Le directeur de la pharmacie et du médicament, Professeur J. DANGOUMAU

**SUBSTANCES ENTRANT DANS LES
PREPARATIONS MAGISTRALES DELIVREES
SURPRESCRIPTION MEDICALE ET
REMBOURSABLES
PAR LES ORGANISMES DE SECURITE
SOCIALE**

CIRCULAIRE 89/044 du 12 décembre 1989 relative aux modalités de prise en charge des préparations magistrales exécutées par les établissements hospitaliers soumis à la dotation globale, pour des poursuites de traitement à domicile.

Un arrêté a fixé la liste des substances, compositions et formes pharmaceutiques, mentionnée à l'article R.163-1 a) du code de la sécurité, sociale, entrant dans les préparations magistrales, délivrées sur prescription médicale et remboursables par les organismes de sécurité, sociale.

Cette liste a été établie en prenant en considération les trois objectifs suivants:

- éviter des descriptions abusives, voire préjudiciables pour la santé publique,
- supprimer les dépenses injustifiées en résultant,
- répondre aux nécessités thérapeutiques de s malades dont les besoins ne sont pas couverts par les spécialités pharmaceutiques existantes.

Les produits figurant sur la liste publiée peuvent ne pas couvrir l'ensemble des besoins des malades hospitalisés ou sortant de l'hôpital.

Une évaluation de ces besoins est à l'étude. En l'attente des résultats de cette étude et des dispositions particulières qui pourraient en résulter, la rétrocession par les pharmacies hospitalières des préparations magistrales correspondant à des besoins spécifiques continuera à être en charge par les organismes de sécurité sociale hors dotation globale.

Cette disposition s'applique aux seules préparations magistrales prescrites par un praticien hospitalier et qui sont exécutées par les pharmacies hospitalières dans le respect des textes législatifs en vigueur dans ce domaine.

Le directeur de la Sécurité Sociale, Michel LAGRAVE
Le directeur de la Pharmacie et du Médicament, Marie-Thérèse FUNEL
Le directeur des Hôpitaux, Gérard VINCENT.

TITRE 1^{er}

Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale

Chapitre 1er

Constitution

Article R.2001

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept 1990)

Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale comprennent douze membres titulaires :

1. Quatre personnes, dont au moins trois médecins, ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale ;
2. Un médecin généraliste ;
3. Deux pharmaciens dont l'un au moins exerce dans un établissement de soins ;
4. Une infirmière ou un infirmier au sens des articles L.473 à L.477 du code de la santé publique ;
5. Une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique ;
6. Une personne qualifiée en raison de son activité dans le domaine social ;
7. Une personne autorisée à faire usage du titre de psychologue ;
8. Une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière juridique ;

Les comités comprennent en outre douze membres suppléants satisfaisant aux mêmes conditions.

INTERFERONS : INTRONA - ROFERON

- **CIRCULAIRE du 21 avril 1987** relative aux modalités de distribution et de prise en charge des interférons (spécialités INTRONA des laboratoires UNICET et ROFERON des laboratoires ROCHE) dans les établissements hospitaliers soumis à dotation globale.

Le directeur de la pharmacie et du médicament,
Le directeur des hôpitaux,
Le directeur de la sécurité sociale,
à

Messieurs les commissaires de la République, préfets de région, direction régionale des affaires sanitaires et sociales (pour information) ;

Messieurs les commissaires de la République, préfets de département, direction départementale des affaires sanitaires et sociales (pour attribution) ;

Messieurs les directeurs des établissements hospitaliers (pour exécution) ;

Messieurs les pharmaciens des établissements de soins (pour information).

Suite à l'inscription des spécialités Introna et Roféron sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, la présente circulaire a pour objet de décrire le dispositif particulier de distribution et de prise en charge qu'il a paru nécessaire de mettre en oeuvre à titre transitoire.

Avis de la commission du 17 décembre 1986 sur la spécialité <<Roféron>>

Le Roféron A est un interféron alpha 2 A humain, produit par génie génétique. Il se distingue d'Introna par une séquence en acides aminés très légèrement différente sans toutefois entraîner de différences notables aux plans de la tolérance et des résultats thérapeutiques.

Il possède une activité spécifique, anti-proliférative, antivirale et immunomodulatrice ; il constitue une nouvelle approche thérapeutique dans des indications limitées qui correspondent actuellement à une incidence d'environ 5.000 nouveaux malades par an.

En terme d'efficacité, les résultats obtenus avec le Roféron A semblent supérieurs à ceux résultant d'une chimiothérapie cytotoxique conventionnelle dans le traitement des leucémies à tricholeucocytes.

Dans les deux autres indications, mélanome disséminé et sarcome de Kaposi associé au SIDA, le Roféron A semble avoir des résultats comparables aux chimiothérapies conventionnelles.

La tolérance à court terme est jugée très acceptable et les effets indésirables sont corrélés aux doses administrées ; la tolérance à long terme est actuellement mal connue.

Par rapport à Introna, les protocoles thérapeutiques sont différents et les posologies (cf. A.M.M.) doivent être adaptées en fonction des effets indésirables.

Comme pour Introna, les indications du Roféron A sont actuellement très limitées mais sont susceptibles d'élargissement dans un avenir proche.

Dans l'attente des résultats des études randomisées en cours, la commission propose que dans un premier temps cette spécialité soit réservée à l'usage des collectivités.

Proposition d'inscription sur la seule liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

En effet, la commission d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) a délivré l'autorisation de mise sur le marché de ces spécialités dans les trois indications suivantes :

- la leucémie à tricholeucocytes,
- le sarcome de Kaposi associé au syndrome d'immuno-déficience acquis (SIDA),
- le mélanome malin métastaté.

Toutefois, un suivi spécifique de ces spécialités s'impose :

- pour des raisons de santé publique (effets indésirables) ;

- du fait des différences de posologies reconnues actuellement par la commission d'A.M.M., pour la même indication. Entre les deux produits (annexe I), alors que la commission de la transparence estime qu'il n'existe pas entre les deux produits de <<différences notables aux plans de la tolérance et des résultats thérapeutiques>> ;

- parce que la commission de la transparence lors de ses réunions des 19 novembre et 17 décembre 1986 - voir annexe II - a souligné certaines incertitudes (durée du traitement et place par rapport aux autres thérapeutiques) entourant l'utilisation de ces spécialités dans les trois indications ci-dessus et parce qu'il existe un risque non négligeable de prescription de ces produits en dehors des trois indications retenues par la commission d'A.M.M.

Tous les établissements visés par la présente circulaire pourront se procurer directement ces spécialités auprès des laboratoires producteurs mais. Compte tenu de leur coût élevé - voir annexe III -, il est

demandé aux établissements de procéder à des achats groupés au niveau local et de faire jouer la concurrence entre les deux laboratoires, en tenant compte de l'évolution des posologies observées.

Concernant les modalités de prise en charge, les dépenses liées à l'utilisation de ces spécialités, qu'elles soient prescrites dans le cadre d'une hospitalisation complète, d'une hospitalisation de jour ou en ambulatoire, sont soumises au régime de droit commun des dépenses d'hospitalisation : les recettes correspondantes sont incluses dans la dotation globale de financement.

Les mesures prises par cette circulaire ne font pas obstacle à la conduite d'essais contrôlés et déclarés, menés dans d'autres indications (conformément aux dispositions de l'article R.5126 du code de la santé publique) et pour lesquels la spécialité doit être fournie par le fabricant et ne saurait être prise en charge par les organismes de protection sociale.

Vous voudrez bien informer des éventuelles difficultés d'application et de la présente circulaire le bureau PH.5 (ministère des affaires sociales et de l'emploi, direction de la pharmacie et du médicament, 1 place de Fontenoy, 75007 Paris).

Le directeur de la sécurité sociale, Michel LAGRAVE.
Le directeur de la pharmacie et du médicament, Jacques DANGOUMAU. Le directeur des hôpitaux, François DELAFOSSE.

ANNEXE I

Posologie reconnues parla commission d'A.M.M.

Leucémie à tricholeucocytes

INTRON A, UNICET SCHERING

2.10 6 U/m²/jour par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine, un jour sur deux.

ROFERON, ROCHE

- Traitement d'induction :

1,7.10 6 U/m²/jour, par voie I.M. ou SC pendant 7 mois. Durée d'au moins 4 mois, mais en cas de progression de la maladie, le traitement d'induction sera arrêté.

- Traitement d'entretien:

(en cas de réponse au traitement d'induction) 1,7.10 6 U/m², par voie I.M. ou SC, 3 fois par semaine pendant au moins 5 mois.

Mélanome disséminé

INTRON A, UNICET SCHERING

5 à 10.10 6 U/m²/jour par voie sous-cutanée 3 fois par semaine, un jour sur deux.

ROFERON, ROCHE

- Traitement d'induction:

10.10 6 U/m²/jour par voie I.M. 3 fois par semaine, pendant un mois. Durée d'au moins un mois, mais en cas de progression de la maladie, le traitement d'induction sera arrêté.

- Traitement d'entretien:

En cas de réponse au traitement d'induction, celui-ci est relayé par un traitement d'entretien à la même dose et à la même fréquence qu'à la fin de la période d'induction jusqu'à ce que l'amélioration cesse et que la maladie soit stabilisée pendant au moins un mois.

Sarcome de Kaposi associé au SIDA

INTRON A, UNICET SCHERING

50.106U/m²/jour en perfusion de 30 minutes 5 jours consécutifs, une semaine sur deux (intervalle de neuf jours entre deux cures).

ROFERON, ROCHE

Traitement d'induction:

-10.10 6 U/m²/jour par voie I.M. pendant 3 mois. En cas de en cas de stabilisation de la maladie et si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée mais ne doit jamais dépasser 20.10⁶ U/m².

La durée de traitement d'induction sera d'au moins un mois, mais en cas de progression de la maladie, le traitement d'induction sera arrêté.

- Traitement d'entretien :

Même dose qu'à la fin de la période d'induction, mais avec une fréquence de 3 injections par semaine jusqu'à ce que l'amélioration cesse et que la maladie soit stabilisée pendant au moins un mois.

ANNEXE II

Avis de la commission de la transparence sur les spécialités

INTRON A & ROFERON

Avis de la commission du 19 novembre 1986 sur la spécialité INTRON A

Il s'agit du premier interféron produit par génie génétique et dont la pureté est supérieure à 95 %.

Il possède une activité spécifique, antiproliférative, antivirale et immunomodulatrice ; il constitue une nouvelle approche thérapeutique dans des indications limitées qui correspondent à l'heure actuelle à une incidence d'environ 5.000 nouveaux malades par an.

Sa place par rapport aux autres agents thérapeutiques utilisés dans lesdites indications reste à déterminer de manière plus précise.

En terme d'efficacité, les résultats obtenus avec INTRON A semblent supérieurs à ceux obtenus par la chimiothérapie cytotoxique conventionnelles dans le traitement des leucémies à tricholeucocytes.

Pour les deux autres indications (mélanome disséminé et sarcome de Kaposi associé au syndrome d'immuno-déficit acquis), on ne constate pas de meilleurs résultats par rapport aux méthodes conventionnelles mais dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes, INTRON A constitue une alternative et peut éviter une intervention chirurgicale (splénectomie). La durée du traitement nécessaire est encore inconnue.

En terme de tolérance, la toxicité chronique à long terme est actuellement mal connue. La tolérance à court terme est, elle, jugée très acceptable et semble présenter un avantage comparativement aux risques de la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle.

Dans l'attente des résultats d'études randomisées en cours, la commission propose que dans un premier temps cette spécialité soit réservée à l'usage des collectivités.

Proposition d'inscription sur la seule liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

- CIRCULAIRE DPHM/DGS/DH/DSS n° 02/94/91-18 du 12 août 1991 relative aux modalités de prescription, de dispensation et de prise en charge des interférons (Roferon A* des laboratoires Roche et Introna* des laboratoires Schering-Plough) et de la vidarabine (Vira MP des laboratoires Parke-Davis) dans le traitement des hépatites chroniques actives à virus B (B.O.M.S. 91/36).

Textes de référence :

- circulaire DPHM/D/DSS/DGS du 21 avril 1987 relative aux modalités de distribution et de prise en charge des interférons ;

- circulaire DPHM/DH/DSS/DGS du 19 juin 1987 relative aux modalités d'application de la circulaire du 21 avril 1987

Le Ministre des affaires sociales et de l'intégration à Mesdames et Messieurs les préfets de région (directions régionales des affaires sanitaires et sociales pour information) ; Mesdames et Messieurs les préfets de département (direction départementale des affaires sanitaires et sociales pour attribution) ; Mesdames et Messieurs les directeurs des établissements hospitaliers et

Mesdames et Messieurs les pharmaciens hospitalier (pour exécution).

Le spécialités Introna des Laboratoires Schering-Plough, Roferon A des laboratoires Roche et Vira-MP des laboratoires Parke-Davis ont obtenu des autorisations de mise sur le marché pour le traitement des hépatites chroniques actives à virus H.

Compte tenu du fait que ces médicaments, de coût élevé, nécessitent une surveillance particulière, la commission d'A.M.M. a souhaité que soit prévu une disposition spécifique pour la mise à la disposition auprès des malades.

Le principe général est le suivant : les prescriptions émanent des services d'hépatologie et/ou de gastro-entérologie.

Les prescriptions conformes aux critères d'inclusion sont établies après réalisation des examens indispensables au diagnostic ; elles correspondent à une durée de traitement d'un mois au maximum.

Les services autorisés disposent de fiches de suivi des malades fournies par les laboratoires pharmaceutiques (annexe I et II*). Un médecin responsable est désigné au sein de chacun des services. Il doit s'assurer du respect des critères d'inclusion et de la tenue des fiches de suivi.

Dispensation

Les interférons et la vidarabine sont réservés à l'usage hospitalier.

Les spécialités prescrites dans les conditions décrites ci-dessus sont dispensées par les pharmacies des centres hospitaliers possédant un service d'hépatologie et/ou de gastro-entérologie.

La dispensation aux malades ambulatoires ne peut intervenir qu'au vu des fiches de suivi.

Les spécialités sont délivrées par la pharmacie hospitalière pour une durée maximale d'un mois. Le malade doit être revu pour chaque délivrance par un médecin hospitalier du service ayant prescrit le traitement ou par un médecin hospitalier d'un service autorisé d'un autre centre hospitalier pour un renouvellement éventuel de la prescription.

En l'absence des informations demandées sur les fiches de suivi, le pharmacien ne peut dispenser le produit prescrit.

Recueil et exploitation des fiches de suivi

Les fiches de suivi sont recueillies par les pharmaciens hospitaliers pour transmission aux laboratoires pharmaceutiques qui les exploitent. Les pharmaciens hospitaliers conserveront un double de ces fiches dûment classées.

Les laboratoires pharmaceutiques produiront chaque semestre une analyse des données de ces fiches dont les résultats seront transmis au ministère de la santé.

Prise en charge

Les dépenses liées à l'utilisation des spécialités Roferon A*, Intron A* et Vira-MP*, qu'elles soient prescrites dans le cadre d'une hospitalisation complète ou de jour, ou en régime de soins ambulatoire, sont soumises au régime de

droit commun des dépenses d'hospitalisation et sont de ce fait couvertes par la dotation globale de financement.

Toutefois cette disposition n'exclut nullement la possibilité d'une facturation de ces spécialités, soit en totalité à l'encontre des malades non assurés sociaux, soit pour la partie non couverte par l'assurance maladie lorsque le malade ne bénéficie pas de l'exonération du ticket modérateur.

Le directeur de la pharmacie et du Médicament.
M. TH. FUNEL.

Le directeur général de la santé, J. F. GIRARD. Le directeur des hôpitaux, G. VINCENT. Le directeur de la Sécurité sociale, M. LAGRAVE.

- **CIRCULAIRE du 19 juin 1987** relative aux modalités d'application de la circulaire du 21 avril 1987 relative aux modalités de distribution et de prise en charge des Interférons (spécialités INTRON A des laboratoires UNICET et ROFERON des laboratoires ROCHE) dans les établissements hospitaliers soumis à dotation globale et de la circulaire du 18 mai 1987 relative aux modalités de prise en charge de la spécialité RETROVIR des laboratoires WELLCOME.

Le directeur de la pharmacie et du médicament.

Le directeur des hôpitaux,

Le directeur de la sécurité sociale,

à

Messieurs les commissaires de la République, préfets de région, direction régionale des affaires sanitaires et sociales (pour information) ;

Messieurs les commissaires de la République, préfets de département, direction départementale des affaires sanitaires et sociales (pour information) ;

Messieurs les directeurs des établissements hospitaliers (pour exécution) ;

Messieurs les pharmaciens des établissements de soins (pour information).

Les circulaires des 21 avril et 18 mai citées en objet disposent que les dépenses liées à l'utilisation des spécialités INTRON A, ROFERON et RETROVIR, qu'elles soient prescrites dans le cadre d'une hospitalisation complète, d'une hospitalisation de jour ou en ambulatoire sont soumises au régime de droit commun des dépenses d'hospitalisation : les recettes correspondantes sont incluses dans la dotation globale de financement.

Cette disposition signifie qu'en aucun cas la délivrance de ces spécialités ne peut donner lieu à facturation au malade de la dépense correspondante.

Il en va de même dans le cas particulier où un établissement est amené à délivrer ces spécialités sur prescription d'un médecin appartenant à un autre établissement public ou participant au service public. Les spécialités doivent être délivrées gratuitement au malade, à charge pour l'hôpital fournisseur de facturer la dépense correspondante à l'établissement prescripteur.

Le directeur de la sécurité sociale, Michel LAGRAVE.
Le directeur de la pharmacie et du médicament, Pr. Pierre AMBROISE THOMAS. Le directeur des hôpitaux, François DELAFOSSE.

Roféron® A, Introna®: les interférons α (39)

CJ Chauvet, C Deweerdt, C Pivot-Dumarest*

Service pharmaceutique (M Nageotte), hôpital Édouard-Herriot, place d'Arsonval 69437 Lyon cedex 03, France

INTRODUCTION

En 1957, Isaacs et Lindenmann découvrirent une substance naturelle, une protéine produite par les cellules infectées par un virus qu'ils nommèrent interféron. Il s'avéra par la suite qu'il s'agissait de plusieurs protéines que l'on classa en trois familles de protéines (α, β, γ) selon leur origine cellulaire. L'interféron α , sécrété par des leucocytes, exerce des propriétés antivirales mais aussi antitumorales et immunomodulatrices qui laissent entrevoir des indications multiples en cancérologie, virologie, hématologie, etc. Mais cette cytokine spécifique d'espèce est disponible en quantité infinitésimale chez l'homme et l'expérimentation clinique est de ce fait freinée. Ce n'est qu'avec les techniques issues du génie génétique que l'on a pu produire de l'interféron α en quantité et en pureté suffisante pour envisager des essais thérapeutiques.

Il existe actuellement deux interférons α commercialisés : Roféron® A ou interféron $\alpha 2a$ produit par les laboratoires Roche et Introna® ou interféron $\alpha 2b$ par les laboratoires Schering-Plough, dont les structures protéiques diffèrent par un de leurs acides aminés. Actuellement, dix indications sont retenues. Ces deux spécialités ont un statut particulier : réservées à l'usage hospitalier, elles sont soumises à des modalités particulières de dispensation variant avec les indications.

PHARMACODYNAMIE

Les interférons α (IFN α) vont interagir avec un récepteur cellulaire de surface spécifique et déclencher une série de réactions intracellulaires ayant pour résultat la synthèse d'ARN et de protéines. C'est par leur intermédiaire qu'est mise en jeu leur triple activité :

- antivirale : en conférant une résistance cellulaire aux infections virales ;
- immunomodulatrice : notamment sur l'immunité cellulaire ;
- antiproliférative : cet effet antitumoral résulte d'un mécanisme cytotatique qui ralentit la croissance des cellules tumorales en augmentant la durée du cycle de multiplication cellulaire.

PHARMACOCINÉTIQUE

Les principaux paramètres pharmacocinétiques des interférons sont résumés dans le tableau I.

Les taux efficaces sont maintenus de manière plus prolongée après injection intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) qu'après perfusion intraveineuse (IV).

La pharmacocinétique après administration SC et IM est comparable.

La pharmacocinétique est linéaire pour des doses allant de $3 \cdot 10^6$ UI à $198 \cdot 10^6$ UI, l'augmentation de la concentration sérique est proportionnelle à la dose administrée.

L'interféron α est principalement éliminé par le rein, site de son catabolisme. L'excrétion biliaire et le métabolisme hépatique sont considérés comme accessoires.

UTILISATION PRATIQUE

Indications

Les huit premières indications sont communes aux deux spécialités :

- leucémie à tricholeucocytes (en 1987) ;
- sarcome de Kaposi associé au sida sans antécédent d'infection opportuniste (en 1987) ;
- mélanome malin disséminé (en 1987) ;
- phase chronique de la leucémie myéloïde chronique (en 1989) ;
- traitement d'entretien du myélome multiple stabilisé ou en plateau après chimiothérapie d'induction (en 1990) ;
- cancer du rein métastatique ou récidivant (en 1990) ;
- hépatite chronique active virale B de l'adulte prouvée histologiquement avec réplication virale B persistante, prouvée par le taux d'ADN du virus B à deux examens au moins réalisés à environ 2 mois de distance dont l'un dans le mois précédant la mise sous traitement (en 1991) ;
- hépatite chronique active non A, non B de l'adulte, histologiquement prouvée s'accompagnant d'une élévation des transaminases sériques et en l'absence de cirrhose (en 1991).

En revanche, les deux dernières indications sont spécifiques à l'une ou l'autre des deux spécialités, les laboratoires ayant privilégiés un domaine médical particulier, la dermatologie pour Roche, l'hématologie pour Schering-Plough :

- Roféron® A dans le lymphome cutané à cellules T (en 1993) ;
- Introna® dans les lymphomes non hodgkiniens de stades III ou IV de masse tumorale élevée en association à un protocole de chimiothérapie approprié type CHOP : cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine + prednisone (en 1993).

Posologie

Les schémas posologiques proposés sont présentés dans le tableau II. Ceux-ci peuvent être différents pour les deux molécules pour une même indication. Les voies d'administration peuvent également être différentes.

Dans la plupart des indications, le schéma posologique optimal n'est pas encore bien déterminé. Les durées de traitement sont actuellement variables d'une indication à l'autre et restent le plus souvent à définir de manière plus précise.

Présentations

Lyophilisats à reconstituer. Différents dosages sont proposés (tableau III).

Chaque flacon de lyophilisat est accompagné d'un nécessaire comprenant une ampoule de 1 ml d'eau PPI pour la dissolution du lyophilisat ainsi que d'une seringue de 2 ml et de deux aiguilles.

Solutions prêtes à l'emploi. Deux nouvelles présentations de la spécialité Introna® ont été récemment commercialisées : solutions pour usage parentéral (IM/SC) prêtes à l'emploi en flacon multidose dosées à la millions d'UI (flacon de 2 ml) et à 25 millions d'UI (flacon de 5 ml) réservées à un usage individuel en ambulatoire (tableau IV).

Modalités pratiques d'administration

Les IFN α s'administrent uniquement par voie parentérale, SC, IM ou perfusion intraveineuse après une dissolution extemporanée du lyophilisat. Les solutions prêtes à l'emploi sont injectées directement en IM ou SC.

Quelques recommandations sont nécessaires pour le bon usage de ces trois voies :

- voie SC : veiller à varier les zones d'injection et choisir une région pauvre en tissu adipeux ;
- voie IM : injecter en IM profonde ;
- perfusion IV : ne pas injecter en IV directe.

La dose à administrer doit être diluée exclusivement dans 50 ml de NaCl (0,9 %) dans un flacon de verre. Ne pas diluer dans un soluté glucosé.

La perfusion IV n'est aujourd'hui pas utilisée en pratique : elle n'a été étudiée que pour l'Introna® dans l'indication du sarcome de Kaposi.

Conservation (tableau V)

Ne pas congeler.

Effets indésirables

Les effets indésirables observés lors du traitement par les deux spécialités sont comparables. Ils sont répertoriés dans le tableau VI.

Ils sont dose-dépendants. De ce fait, on observe pour les indications ayant un schéma posologique avec de faibles doses, de 3 à 5 10^6 UI/j (hépatite B.-) peu d'effets indésirables hormis un syndrome pseudogrippal. Dès que les posologies sont plus élevées et atteignent 18 10^6 UI/j (dans le traitement des tumeurs solides par exemple), on observe des effets indésirables plus sévères, neurologiques et digestifs.

La plupart d'entre eux sont totalement réversibles à l'arrêt de traitement, certains sont transitoires en début de traitement.

Contre-indications

Les contre-indications à ces deux spécialités sont les suivantes :

- sensibilité à l'interféron ou à l'un des excipients (albumine humaine) ;
- maladie cardiaque préexistante sévère : infarctus du myocarde récent, hypertension sévère, arythmie sévère ;

antécédents d'épilepsie, atteinte des fonctions du système nerveux central, antécédents psychiatriques ;
hépatite chronique accompagnée de cirrhose hépatique décompensée, hépatite chronique chez des patients en cours de traitement ou récemment traités par des immunosuppresseurs à l'exclusion d'un arrêt récent d'une corticothérapie de courte durée ;

- Insuffisance rénale sévère ;
- thrombopénie sévère (plaquettes < 50 G/L), neutropénie sévère (polynucléaires neutrophiles < 1 G/L) ;
- grossesse, allaitement ;
- troubles thyroïdiens préexistants ne pouvant être contrôlés par un traitement Substitutif.

Surveillance de traitement

Chaque indication impose une surveillance particulière propre à la pathologie considérée et aux résultats attendus mais aussi du fait des conséquences différentes de certains effets indésirables sur le bénéfice attendu. Par exemple, on surveillera surtout les paramètres hématologiques en début de traitement de la leucémie à tricholeucocytes en raison des risques de cytopénie liés à l'IFN α .

Interactions médicamenteuses

Des travaux ont rapporté que l'IFN α réduisait in-vitro et chez le rat le métabolisme hépatique d'un certain nombre de molécules en agissant sur les cytochromes P450. Actuellement, les associations à des médicaments fortement métabolisés par le foie comme la théophylline sont surveillées : une diminution de sa clairance chez l'homme a été observée. Les taux sériques de la théophylline seront mesurés et la dose adaptée si nécessaire. Les analgésiques salicylés et les glucocorticoïdes, bien que pouvant apporter une amélioration du syndrome pseudo-grippal, sont à éviter au cours du traitement par l'IFN α du fait du risque d'inhibition de son action.

Chez les transplantés (rein, moelle osseuse), l'effet du traitement immunosuppresseur peut être réduit l'IFN α en raison de son activité immunostimulante.

Un ajustement posologique de l'IFN ou du médicament associé, voire des deux, peut être nécessaire lorsque le traitement concomitant à l'IFN α comprend un produit ayant aussi une toxicité hématologique (zidovudine, antimitotique), neurologique, vidarabine, etc. Les narcotiques, les hypnotiques, sédatifs ne seront associés à l'IFN α que sous strict contrôle en raison des effets neurologiques de l'IFN.

MODALITÉS DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION

Les IFN α sont actuellement réservés à l'usage hospitalier. Dès que la pathologie ne nécessite plus une hospitalisation, un traitement ambulatoire peut être envisagé si la thérapeutique est bien tolérée et la surveillance assurée.

La délivrance de l'IFN, sur prescription hospitalière, est alors à la charge de la pharmacie de

l'hôpital (circulaire DPHM/DH/DSS/DGS du 21 avril 1987 relative aux modalités de distribution et de prise en charge des interférons et circulaire DPHM/DH/DSS/DGS du 19 juin 1987 relative aux modalités d'application de la circulaire du 21 avril 1987). Mais cette situation va probablement évoluer. L'IFN α pourrait bientôt être disponible en pharmacie de ville. Il convient de préciser que ces nouvelles modalités ne s'appliqueraient qu'à la dispensation du traitement ambulatoire de certaines présentations (lyophilisat dosé à 3 MUI pour les deux spécialités et les solutions prêtes à l'emploi d'Introna[®]), dans des indications précises (hépatite C seulement?) avec intervention possible des généralistes pour le renouvellement des prescriptions? Dans le prolongement pratique de ces hypothèses, il n'est pas impossible que Roféron[®] et Introna[®] héritent d'un nouveau nom commercial avec une nouvelle vignette.

Dans l'indication "hépatite chronique à virus B de l'adulte", les conditions de prescription et de dispensation en vigueur sont différentes et plus strictes : les prescriptions émanent des services d'hépatologie et/ou de gastro-entérologie, la dispensation du produit est assurée par les pharmaciens des centres hospitaliers possédant un service d'hépatologie et/ou d'hépatogastrologie au vu, en plus de l'ordonnance, d'une fiche de suivi dûment complétée et signée. Le médicament n'est délivré que pour 1 mois. Le malade doit être revu pour chaque délivrance par un médecin hospitalier du service ayant prescrit ou par un médecin

hospitalier d'un service autorisé d'un autre centre hospitalier (circulaire DH/DPHM 91 : n° 02/94/91-18 du 12 août 1991).

CONCLUSION

La découverte des interférons est sans nul doute un réel progrès scientifique notamment parce qu'elle nous a permis d'accéder "au monde complexe" des cytokines. Dans certaines indications, il s'agit d'une véritable révolution thérapeutique (leucémie à tricholeucocytes). Mais il semble cependant que l'enthousiasme des premières années se soit atténué, l'efficacité attendue dans certaines pathologies ne s'étant pas confirmée lors des essais thérapeutiques (cancer du rein).

La perspective d'avenir la plus prometteuse de l'IFN α est l'association, notamment à d'autres cytokines, par exemple à l'IFN γ pour une synergie antitumorale. Les autres associations envisagées sont les suivantes : avec la zidovudine dans le traitement du sida, avec le 5FU dans le cancer colorectal ou avec l'acide transrétinoïque dans le mélanome, avec une radiothérapie ou une chirurgie en cancérologie ou encore l'hyperthermie ou l'hormonothérapie. L'élargissement de l'index thérapeutique, l'amélioration des schémas posologiques existants (doses et durées) et l'expérimentation d'autres voies d'administration (voie locale : intranasale, intrathécale, intrapéritonéale dans le cancer de l'ovaire, intravésicale dans le cancer superficiel de la vessie), sont d'autres perspectives d'avenir possibles à explorer.

Tableau I. Principaux paramètres pharmacocinétiques des interférons α .

Paramètres	Roféron [®] après administration de 36 MUI			Introna [®] après administration de la MUI	
	IV (40 min.)	IM	SC	IV (30 min.)	IM et SC
T max.	-	3 à 6 h	6 à 8 h	-	6 à 8 h
Concentration maximale	13 085 pg/ml	2 040 pg/ml	2 040 pg/ml	211 UI/ml	non communiqué.
Elimination t _{1/2} (h)	5,1	2,3 3,5		2	6 à 7
Biodisponibilité	-	> 80 %	> 80 %		- 100%
Méthodes de dosage	Méthode immunoenzymatique			Méthode radio-immunologique.	
Nombre de patients	Trois groupes de six volontaires sains			Douze volontaires sains	

Tableau III. Différents dosages de lyophilisats.

Roféron [®] A (IFN α 2a)	Introna [®] (IFN α 2b)
3.10 ⁵ UI	1.10 ⁵ UI
4,5.10 ⁶ UI	3.10 ⁶ UI
9.10 ⁶ UI	5.10 ⁶ UI
18.10 ⁶ UI	10.10 ⁶ UI
	30.10 ⁶ UI

Tableau IV. Dosage d'Introna[®] prêt à l'emploi.

1 MUI	2 MUI	3 MUI	4 MUI	5 MUI
0,2 ml	0,4ml	0,6 ml	0,8 ml	1 ml

1 MUI : 1 million d'UI : 0,2 ml.

Tableau V. Conservation.

		Après reconstitution	Avant reconstitution
Roféron [®]	+ 20 à + 8° à température ambiante	36 mois	24 h
		2 à 4 semaines	2 h
Introna [®]	+2° à +8° à température ambiante	36 mois	non communiqué
		18 mois	24 h
		Avant Ouverture	Après 1re ponction
Introna Solution prête à l'emploi	+ 2° à + 8° à température ambiante	24 mois 4 semaines	4 semaines non communiqué

Tableau II. Schémas thérapeutiques de Roféron® et IntronA® proposés dans leurs différentes indications.

	Roféron®		A IntronA®			
	Schéma posologique	Durée	Voie	Schéma posologique	Durée	Voie
<i>Leucémie à tricholeucocytes</i>	Induction : 3 MUI/j Entretien : 3 MUI 3 fois/semaine	16 à 24 sem. 6 mois min	IM/SC	2 MUI/m ² 3 fois/semaine	12 mois et plus chez patient répondeur	SC
<i>Sarcome de Kaposi associé au sida</i>	Induction : 18 MUI/j atteint par pallier successif jusqu'à 36 MUI si possible Entretien : 18 MUI à 36 MUI 3 fois/semaine	10 à 12 sem. 10 à 12 sem. minimum	I M/SC IM/SC	30 MUI/m ² 3 à 5 fois/semaine	Jusqu'à disparition de la tumeur ou apparition d'affection opportuniste ou effet indésirable	SC ou IM
<i>Mélanome malin disséminé</i>	Induction : 18 MUI 3 fois/semaine Entretien : 18 MUI 3 fois/semaine	1 mois mini Jusqu'à stabilisation clinique pendant 1 mois minimum	IM IM	5 à 10 MUI/m ² 3 fois/semaine	4 à 6 mois	C
<i>Leucémie myéloïde chronique en phase chronique</i>	Induction : 9 MUI/j obtenu par paliers progressifs IM/SC Entretien : chez patient répondeur, 9 MUI/j, chez patient en rémission hématologique Complète 9 MUI/j (optimum) 9 MUI 1 fois/semaine (minimum)	8 à 12 sem.s Jusqu'à rémission hématolo complète, 18 mois max.	IM/SC IM/SC	Monothérapie Induction : 5 MUI/m ² /j Entretien : diminution de 50% des doses quotidiennes ou espacement des doses 1 3 jours sur 2 Association à l'hydroxyurée: même	9 mois Jusqu'à rémission hématologique	
<i>Myélome multiple</i>	Entretien : 3 MUI/m ² 3 fois/semaine	Non définie au moins 6 mois	SC	Non définie : 3 MUI/m ² 3 fois/semaine Entretien : 3 MUI/m ² 3 fois/semaine	Non définie au moins 6 mois	SC
<i>cancer du rein métastatique ou récidivant</i>	Monothérapie induction : 18 MUI par paliers progressifs jusqu'à 36 MUI/j Entretien : 18 MUI 3 fois/semaine Association à vinblastinel ¹ : Induction : 18 MUI 3 fois/semaine Entretien : 18 MUI 3 fois/semaine	3 mois mini 6 mois mini 3 mois mini 6 mois mini	IM/SC IM/SC IM/SC IM/SC	Monothérapie Induction : 18 MUI par paliers progressifs jusqu'à 36 MUI/j Entretien : 18 MUI 3 fois/semaine Association à vinblastinel ¹ : Induction : 18 MUI 3 fois/semaine Entretien : 18 MUI 3 fois/semaine	3 mois minimum 6 mois minimum 3 mois minimum 6 mois minimum	IM/SC IM/SC IM/SC IM/SC
<i>Hépatite chronique active virale B de l'adulte</i>	2,5 à 5 MUI/m ² 3 fois/semaine amélioration à 3 ou 4 mois	4 à 6 mois Arrêt si aucune	SC	2,5 à 5 MUI/m ² 3 fois/semaine	4 à 6 mois Arrêt si aucune amélioration à 3 mois ou 4 mois	SC
<i>Hépatite chronique active non A non B</i>	3Mul 3 fois/semaine	6 mois Arrêt à la 16 ^e sem chez non répondeur	SC	3Mul 3 fois/semaine	6 mois Arrêt à la 16 ^e semaine chez non répondeur	SC
<i>Lymphome non hodgkinien</i>				Polythérapie : 5 MUI 3 fois/semaine	18 mois	SC
<i>Lymphome cutané à Cellule T</i>	Induction : 18 MUI/j par paliers progressifs Entretien : 18 MUI 3 fois/semaine	12 sem 12 sem	IM/SC IM/SC			

* MUI:10⁶UI IM ; intramusculaire ; SC : sous-cutané ; ¹vinblastine : 0,1 mg/kg/3 semaines.

Annexe 23

Tableau VI. Effets indésirables observés lors du traitement par les interférons α .

	Effets indésirables	Fréquences	Description et surveillance
Effets indésirables précoces	Syndrome pseudo-grippal : Fièvre modérée, frissons, céphalée, asthénie, arthralgie, myalgie	> 90 % Très fréquent Transitoire	Quasi constant dès que la posologie quotidienne est de 1 à 2.10 ⁶ U/l Débute 2 à 4 heures après la première injection et persiste 4 à 8 heures L'intensité des signes dépend de la dose et tend à diminuer à mesure que les injections se répètent. Atténuation au bout de 1 mois. Peut être prévenu ou diminué par l'administration de paracétamol (500 mg à 1 g), 30 minutes avant l'injection, renouvelable jusqu'à 3 g et par une administration vespérale. Si réaction sévère, on peut diminuer les doses jusqu'à 50 % voire suspendre le traitement
	Troubles du système nerveux central : Fatigue, étourdissements, vertiges, troubles visuels, diminution des capacités mentales, pertes de mémoire, dépression, somnolence, confusion, nervosité, perturbation du sommeil Somnolence profonde, coma, accidents cérébrovasculaires, impuissance temporaire	30 à 65 % Le plus fréquent est la fatigue Rare	Si sévère, en particulier dépression : réduction des posologies voire arrêt Précaution chez conducteur de véhicule et utilisateur de machine Précaution en association avec analgésiques centraux
	Modifications cardiaques : Hypo ou hypertension artérielle, arythmie, palpitation, douleurs thoraciques Insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde	Moins de 1 patient sur 5 Exceptionnel	Hypotension fréquente durant le traitement et jusqu'à 48 heures après, peut nécessiter un traitement complémentaire Surveillance mensuelle de la tension artérielle et du pouls Surveillance de l'ECG chez les patients ayant des antécédents cardiaques et ceux ayant reçu des substances cardiotoxiques
	Troubles gastro-intestinaux : Nausées Anorexie Altération du goût, vomissements, perte de poids, diarrhées, douleurs abdominales Constipations, flatulence, hypermotilité gastrique Réactivation d'un ulcère, saignements gastro-intestinaux	85 % 1 patient sur 2 2 patients sur 5 Moins fréquent Rare Cas isolé	Traitement symptomatique : antiémétiques, anti diarrhéiques, Si sévère : arrêt du traitement
	Troubles hématologiques : Leucopénie modérée	Chez 33 à 50 % des patients traités Plus fréquent chez patients myélodéprimés	Le plus souvent mineur et réversible à l'arrêt du traitement Surveillance de la numération formule sanguine et plaquettes tous les 15 jours (ou tous les mois pour les traitements à faibles doses) La leucopénie nécessite rarement une diminution des doses ; • si 1 G/L < PNN < 1,5 G/L, moitié de la dose jusqu'à PNN > 1,5 G/L • si PNN < 1 G/L, arrêt du traitement jusqu'à PNN > 1 G/L Adaptation posologique lors d'une thrombopénie : • si 50 < Pq < 75 G/L, moitié de la dose jusqu'à Pq > 75 G/L • si Pq < 50 G/L, arrêt du traitement jusqu'à Pq > 50 G/L
	Thrombopénie	Rare	
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite Troubles de l'hémostase	Rare Rare	
Effets indésirables tardifs	Troubles de la fonction hépatique : Élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la lactico-déshydrogénase et bilirubine Hépatite Ictère, ascite	Fréquent pour les transaminases Rare Rare	L'élévation des transaminases nécessite rarement un ajustement posologique mais impose un bilan biologique tous les mois Arrêter le traitement : • si l'élévation des transaminases atteint le double de la valeur normale et si signes d'insuffisance hépatique • si ictère et ascite
	Réactions allergiques	Rare	Si sévère, impose l'arrêt du traitement
	Troubles cutanéomuqueux : Alopécie Rash cutané, prurit, sécheresse de la peau et muqueuse, épistaxis, rhinorrhée Inflammation au site d'injection	1 patient sur 5 Rare	Alopécie réversible Utilisation d'antihistaminiques, traitement symptomatique local Nettoyer et changer fréquemment le lieu du site d'injection
	Troubles rénaux : Altération de la fonction rénale Perturbations électrolytiques (protéinurie, augmentation du nombre de cellules dans le sédiment, élévation de l'urée sanguine, de la créatinine sérique et l'acide urique)	Rare < 10 %	Surveillance biologique mensuelle Maintien un état d'hydratation satisfaisant Si insuffisance rénale aiguë ou syndrome néphrotique, arrêter le traitement
	Troubles respiratoires : Cyanose Toux, dyspnée modérée Oedème pulmonaire, arrêt cardiorespiratoire	< 1 patient sur 5 Rare Exceptionnel	
	Hypocalcémie	1 patient sur 2	Minime
	Hyperglycémie	1 patient sur 3	Observée pour les doses élevées
	Dysthyroïdie et autres pathologies auto-immunes : Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, anomalies uniquement biologiques Syndrome lupique	Rare Le plus fréquent est l'hypothyroïdie	À prendre en compte en début de traitement et devant toute persistance d'asthénie inexplicable : doser la TSH et les anticorps anti-TPO et surveiller la TSH tous les 2 à 3 mois. Toute anomalie thyroïdienne détectée sera traitée de manière conventionnelle. Le traitement par l'interféron α ne sera poursuivi que si les taux de TSH peuvent être maintenus normaux par les thérapeutiques correctrices Apparition de l'hypothyroïdie de 2 mois à 2 ans après le début du traitement Arrêt souvent nécessaire devant un lupus ou une hyperthyroïdie
	Paresthésie, engourdissement, neuropathie, tremblements	Occasionnel	

ECG : électrocardiogramme ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; Pq : plaquettes ; G/L : Giga/L ; TSH : hormone thyroïdienne ; Ac-anti TPO : anticorps anti-thyroperoxydase.

MEDICAMENTS A PRESCRIPTION RESTREINTE

Dans le cadre des médicaments à prescription restreinte, nous n'aborderons pas les médicaments de la réserve hospitalière, nous limitant aux médicaments à prescription initiale hospitalière réservée ou non à certains spécialistes et/ou à ceux nécessitant une surveillance particulière.

Laroféron® , Viraféron® [9-12]

(interféron alpha 2a ; interféron alpha 2b)

(Laboratoires Roche ; Laboratoires Schering-Plough) liste 1

Ces deux spécialités sont des médicaments à prescription initiale hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne. Le renouvellement de la prescription a réservé aux spécialistes en gastro-entérologie, hépatologie ou maladies de l'appareil digestif exerçant en ville ou à l'hôpital, jusqu'au 2 décembre 1996 où une lettre de l'agence du médicament a permis le renouvellement par tout médecin.

Seuls les interférons alpha 2a dosés à 3 MUI des laboratoires Roche sous le nom de Laroféron® et les interférons alpha 2b dosés à 3 MUI des laboratoires Schering-Plough sous le nom de Viraféron® entrent dans le cadre des médicaments à prescription initiale hospitalière. Les autres présentations commercialisées sous les noms de Roféron® et d'Introna® restent réservées à l'usage hospitalier.

Laroféron® et Viraféron® sont indiquées uniquement dans le traitement de l'hépatite C histologiquement prouvée avec transaminases sériques élevées et en l'absence de cirrhose décompensée, chez les patients n'ayant jamais été antérieurement traités par interféron alpha à raison de 3 MUI, trois fois par semaine, pendant une durée maximale de 12 mois.

Si le taux des ALAT restent supérieurs à deux fois la valeur normale lors des contrôles biologiques systématiques réalisés aux 3^e, 6^e, 9^e mois de traitement, ou si une élévation brutale des ALAT survient entre le 3^e et le 12^e mois de traitement, il est recommandé d'adresser le patient dans le service hospitalier ayant effectué la prescription initiale qui décidera de l'opportunité de poursuivre le traitement.

Le taux de remboursement de ces spécialités est de 65 %. Cependant l'hépatite C rentrant dans le cadre des affections à longue durée (ALD), le prescripteur pourra au préalable effectuer une demande de prise en charge à 100 %.

Tests sérologiques pour le dépistage des virus hépatiques

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

Ce test utilise un support inerte (souvent le polystyrène) sur lequel est fixé l'antigène ou l'anticorps correspondant à l'Ac ou l'Ag du sérum à analyser.

Après fixation, on réalise un lavage puis une révélation par un deuxième Ac dirigé contre la protéine à tester. Cet Ac est couplé à une enzyme comme la peroxydase, qui induit la coloration du substrat. L'intensité de cette coloration définit la positivité ou la négativité de la réaction, ainsi que sa quantification.

Exemple : dosage des IgM anti-VHA
dosage des Ac anti-VHC (1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération de tests)

RIBA : Recombinant Immunosorbent Assay

Ce test permet de déterminer la présence d'Ac en utilisant des protéines recombinantes fixées par électrophorèse sur une bandelette.

Les Ac du sérum à analyser sont transférés par électrophorèse et révélés par une réaction colorimétrique semi-quantitative.

C'est un test de *validation*.

Exemple : test RIBA III pour les Ac anti-VHC (confirmation du test ELISA)

PCR : Polymerase Chain Reaction ou Amplification Génomique

Ce test sert à rechercher la présence d'ADN ou d'ARN en faible quantité.

Il consiste à mettre en contact une sonde ADN complémentaire avec un fragment d'ARN du sérum, muni d'une amorce de réplication. Un nouveau brin d'ADN complémentaire de l'ARN recherché sera fabriqué. Après répétition de ce cycle 30 ou 40 fois, on obtient de l'ARN initial sous forme d'ADN complémentaire en quantité multipliée par 230 ou 240 fois.

On réalise alors une révélation colorimétrique.

Exemple : la PCR de l'ARN du VHC met en évidence la réplication virale (Amplicor[®] du laboratoire Roche)

Il existe d'autres tests utilisés en laboratoire qui ne seront pas détaillés:

- Immunodétection sur le tissu hépatique
- mise en évidence d'ADN par une sonde marquée au P³² ou I¹³¹, comme l'Hybridotest[®] Pasteur VHB.
- Amplification du signal d'hybridation pour le VHC, comme le bDNA[®] du laboratoire Abbot.
- mise en évidence de l'ADN polymérase du VHB...

**INTERFERON ALFA 2 DANS LE TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS
D'HEPATITE CHRONIQUE B**

♦ FICHE INITIALE ♦

INITIALES |__|__|__| DOCTEUR

(3 premières lettres du nom)

HOPITAL

AGE (années) |__|__| VILLE

SEXE M F (à entourer) DATE DU DEBUT DE TRAITEMENT |__|__|__|

J M A

MODE DE CONTAMINATION : SANG SEXUEL AUTRE (à entourer)

DATE PRESUMEE DE LA CONTAMINATION |__|__|

M A

♦ Diagnostic virologique (positif = + ; négatif = -)

AgHBs |__| AC anti HBs |__|
AgHBc |__| AC anti HBc |__| AC anti HBc :__|

2 dosages d'ADN viral avant la mise en route du traitement :

ADNVHB |__|__|__| :__|__|__| pg/ml ou 0 1 2 3 4 (+)

ADNVHB |__|__|__| :__|__|__| pg/ml ou 0 1 2 3 4 (+)
J M A (à entourer)

ou

ADN polymérase :__|__|__| :__|__|__|__|__|__|__| coup/mn
J M A

Sérologie delta :__| Sérologie VIH :__|

♦ Diagnostic biochimique (deux dosages espacés de quatre mois)

Dosage antérieur :
ALT |__|__|__| :__|__|__|__|__| UI/l (N^{le} < :__|__|__|)
J M A

Dosage le plus récent :
ALT |__|__|__| :__|__|__|__|__| UI/l (N^{le} < :__|__|__|)
J M A

♦ Diagnostic histologique (joindre une copie du compte rendu histologique)

Biopsie de moins d'un an obligatoirement Date : |__|__|__|

Présence d'une cirrhose : Oui Non (à entourer) J M A

♦ POSOLOGIE

Nombre de millions d'unités par injection : :__|__|__|

Rythme d'administration : :__|/semaine

♦ COMMENTAIRES :

.....

.....

DATE : |__|__|__| Signature du Médecin :

J M A

Signature du Pharmacien :

FEUILLE A RETOURNER A L'ADRESSE SUIVANTE : "INTERFERON" B.P. 103

INTERFERON ALFA 2 DANS LE TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS
D'HEPATITE CHRONIQUE B

◆ FICHE DE SUIVI EN COURS DE TRAITEMENT ◆
(A remplir à chaque consultation)

INITIALES : ___:___:___:
(3 premières lettres du nom)

DOCTEUR

HOPITAL

AGE (années) : ___:___:

VILLE

SEXE M F (à entourer)

DATE DU DEBUT
DE TRAITEMENT : ___:___:___:
J M A

DATE DE SUIVI
DE TRAITEMENT : ___:___:___:
J M A

POURSUITE DU TRAITEMENT AU : ___ième mois

◆ DERNIER DOSAGE D'ALT : : ___:___:___: : ___:___:___: UI/l (N^{le} < : ___:___:___:)
J M A

ADNVHB : ___:___:___: : ___:___:___: pg/ml ou 0 1 2 3 4 (+)
J M A (à entourer)

ou

ADN polymérase : ___:___:___: : ___:___:___: coup/mn
J M A

◆ POSOLOGIE

Nombre de millions d'unités par injection : : ___:___:___:

Rythme d'administration : : ___:/semaine

◆ COMMENTAIRES :
.....
.....

DATE : : ___:___:___:
J M A

Signature du Médecin :

Signature du Pharmacien :

FEUILLE A RETOURNER A L'ADRESSE SUIVANTE : "INTERFERON" B.P. 103
94123 FONTENAY SOUS BOIS CEDEX

**INTERFERON ALFA 2 DANS LE TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS
D'HEPATITE CHRONIQUE .B**

↓ FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT OU DE SUIVI A UN AN ↓

INITIALES |_|_|_|_|
(3 premières lettres du nom)

DOCTEUR

HOPITAL

AGE (années) |_|_|_|

VILLE

SEXE M F (à entourer)

DATE DU DEBUT
DE TRAITEMENT |_|_|_|_|
J M A

DATE DE FIN
DE TRAITEMENT |_|_|_|_|
J M A

DATE DU
SUIVI |_|_|_|_|
J M A

↓ Suivi virologique (positif = + ; négatif = -) :_|_|_|_|
J M A

AgHBs |_|_| AC anti HBs :_|_|
AgHBe |_|_| AC anti HBe :_|_|
AC anti HBc :_|_|

ADNVHB |_|_|_|_| :_|_|_|_| pg/ml ou 0 1 2 3 4 (+)
J M A (à entourer)

ou
ADN polymérase :_|_|_|_| :_|_|_|_| coup/mn
J M A

↓ Suivi biochimique

DERNIER DOSAGE D'ALT : :_|_|_|_| :_|_|_|_| UI/l (N^{le} < :_|_|_|_|)
J M A

↓ COMMENTAIRES :

.....

.....

DATE : |_|_|_|_|
J M A

Signature du Médecin :

Signature du Pharmacien :

FEUILLE A RETOURNER A L'ADRESSE SUIVANTE : "INTERFERON" B.P. 103
94123 FONTENAY SOUS BOIS CEDEX

ABREVIATIONS

Ac	⇒	Anticorps
Ag	⇒	Antigène
ADN	⇒	Adénosine Desoxyribo Nucléotide
ALT	⇒	Alanine aminotransférase
A.M.M	⇒	Autorisation de mise sur le Marché
ARN	⇒	Adénosine Ribo Nucleotide
AST	⇒	Aspartate aminotransférase
A.T.U	⇒	Autorisation Temporaire d'Utilisation
C.H.U	⇒	Centre Hospitalier Universitaire
C.N.A.M	⇒	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
C.P.A.M	⇒	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
C.R.A.M	⇒	Caisse Régionale d'Assurance Maladie
C.S.P	⇒	Code de la Santé Publique
ELISA	⇒	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
F	⇒	Francs
G.E.R.S	⇒	Groupement pour l'Elaboration et le Réalisation de Statistiques
G.I.P.P	⇒	Groupement d'Importation des produits destinés à la droguerie Pharmaceutique et à la Pharmacie
Ig	⇒	Immunoglobulines
IFN	⇒	Interférons
IM	⇒	Intra-Musculaire
IV	⇒	Intra-Veineuse
M.D.S	⇒	Médicaments Dérivés du Sang
MF	⇒	Millions de Francs
N.K	⇒	Natural Killer
PCR	⇒	Polymerase Chain Reaction
P.S.S	⇒	Produits Sanguins Stables
RIBA	⇒	Recombinant Immunosorbent Assay
SC	⇒	Sous-Cutané
SIDA	⇒	Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
U.G.A	⇒	Unité Géographique par Arrondissement
U.I	⇒	Unité Internationale
VHA	⇒	Virus de l'Hépatite A
VHB	⇒	Virus de l'Hépatite B
VHC	⇒	Virus de l'Hépatite C
VHD	⇒	Virus de l'Hépatite D
VHE	⇒	Virus de l'Hépatite E
VIH	⇒	Virus de l'Immunodéficience Humain

BIBLIOGRAPHIE

1. *Abstract Gastro* n°70, sept 1992; 3-15
2. Annuaire Législation Pharmaceutique Hospitalière 93/94 - Cadre juridique en France
3. **Babany G.** - L'hépatite virale C en 1991. *La lettre du pharmacologue*, vol 5, mars 1991; 3: 125-128
4. **Bader J.P.** - Hépatite C: une maladie qui nous nargue! *La lettre du pharmacologue*, vol 7, 1993; 10: 251-255
5. **Bernuau J., Soubeyran B.** - *Réseaux hépatites* n°3 - fev 1997
6. **Bourel M., U.R.E.F** - Hépatologie. *Ellipses/Aupelf*, 1991; 9, 83-100
7. **Brechot C.** - Interféron alpha et hépatite B chroniques. *Hepat-Imm*, vol 1, 1991; 2: 1-4
8. **Carli Ph., De Jarreguibeny J.P., Paris J.F, Marlier S., Galzin M., Chagnon A.** - Polyarthrite au cours d'un traitement par interféron alpha: deux observations. *Press. Med.* n°36, 1995; 24: 1709
9. **Charlety D.** - Evaluation de l'utilisation des interférons alpha au C.H.U de Grenoble. *Mémoire*. 1989
10. **Christian B., Derriennic X., Aymard J.P.** - Nécrose cutanée locale après injection d'interféron alpha. *Press. Med.* n°16, 1993; 22: 793
11. **Desenclos J.C., Drucker J.** - Transmission du virus de l'hépatite C: certitudes et hypothèses. *Press. Med.* 1995; 24: 7-9
12. **Doffoël M., Jaeck D.** - Pratiques actuelles en hépatologie. *Arnette*, 1994; 10, 103-114
13. **Farge B, Dyan S.** - L'hépatite B et sa prévention. *Références Internationales*, 1992; 3-5
14. **Farge B, Dyan S.** - Panorama des hépatites virales: de A à F? . *Références Internationales*, 1992; 6-8
15. **Gainant A., Sautereau D.** - Pathologie digestive et abdominale. *Ellipses*, 1996; IV-1, 216-226
16. **Goeser T., Müller H.M., Solbach C., Gmelin K., Kurzen F., Kommeull B., Theilmann L.** - Prevalence and serological manifestation of hepatitis C virus infection in patients with hepatitis Non- A, Non- B: a follow- up study. *Press. Med.* n°17, 1994; 23: 793

17. **Goudeau A.** - Aspects sérologiques des hépatites virales B, D et C. *Hepat-Imm*, vol I, sept 1991; 3: 1-4
18. **Guerre J.** - Gastroentérologie et hépatologie. Ellipses, 1988; 186-200
19. Hépatites virales. - *Références Internationales*, 1992.
20. **Huchet B.** - Modalités de rétrocessions de médicaments par les pharmacies hospitalières à des malades non hospitalisés - *Thèse de Docteur en Pharmacie* (Besançon)
21. Interférons Bibio Systeme. - *Laboratoires Roche* vol 1, 1989; 2: 12-13
22. **Jian R., Modigliani R., Léman M., Marteau P., Bouhnik Y.** - Hépatogastro-entérologie. *Ellipses*, 1995; III.20, 389-403
23. **Joras M.** - Interféron alpha: le premier traitement de l'hépatite chronique active C. *Pharmacien Hospital* n°14; 1992.
24. Journal Officiel de la République Française - 25 juillet 1997; 8319-8321
25. La vie collective, Santé - Pour comprendre le budget global, 593, décembre 1984
26. Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires - n°2205, 05 avril 97; 16-22
27. Les médicaments à prescription restreinte - *Lyon Pharmaceutique* 1997; 48 : 192
28. **Lever A.M.L.** - Symposium international triennal sur l'hépatite virale. *Interférons présent & avenir* n°4, 1997; 20-22
29. **Lustman F., Salhadin A., Nouwynck C., Hanson B.** - Pneumonie interstitielle à la suite d'un traitement par interféron alpha. *Press. Med.* n°39, 1995; 24: 1910
30. **Monjardino J.** - Virus de l'hépatite B et carcinome hépatocellulaire. *Interférons présent & avenir* n°5, virologie, 9-12
31. **Montagnac R., Schillinger F., Finger L., Abid A., Oudin M.** - Hépatite C en hémodialyse: contribution d'une sérothèque à l'évaluation des facteurs de risque. *Press. Med.* n°4, 1994; 23: 181
32. **Passariello N., Sepe J., Peluso A., Carlino F., Guglielmelli V., Esposito P., Rossiello R., d'Onnifrio F., Sgambato S.** - Traitement par l'interféron lymphoblastique humain de l'hépatite virale C chronique. *Press. Med.* n°25, 1995; 24: 1201-1205

33. **Perillo R.P et al.** - Traitement de l'hépatite chronique B par interféron alpha 2b avec ou sans corticothérapie préalable. *Act. Med. Int. Gastroentérologie* (5), n°7, 1991; 2-3
34. **Petska S.** - La purification et la fabrication des interférons humains. *Pour la science*. Oct 1983.
35. **Poynard Th.** - Utilisation actuelle de l'interféron alpha dans le traitement de l'hépatite C. la lettre du pharmacologue Vol 7, 1993; 10: 252-255
36. **Quillichini R., Mazzero F., Baume D., Amial O., Lafeuillade A., Pellegrino P.** - Myasthénie au cours d'un traitement par interféron alpha. *Press. Med.* n°39, 1995; 24: 1178
37. **Rainbaud J.C., Nisard A.** - Cas cliniques en hépato- gastroentérologie. *Flammarion*, 1995; obs. n°21: 110-114; obs. n°23: 119-124; obs. n°25: 130-135
38. Rapports d'activités de la pharmacie A.Michallon :1991, 1992, 1993, 1994, 1995, 1996
39. Roferon®A, Intron® :les interférons α - *Lyon Pharmaceutique* 1996; 47 : 29-33
40. **Savy C.** - Passage en officine de ville de certains médicaments réservés à l'usage hospitalier: contraintes et perspectives - *Thèse de Docteur en Pharmacie*, 1994 (Grenoble)
41. **Serpette-Dufour V.** - Fourniture de médicaments non commercialisés en officine de ville à des patients ambulatoires: cas des Hôpitaux de Paris et de la pharmacie centrale - *Thèses de Docteur en Pharmacie*, 1993 (Paris XI)
42. **Thomas H.C.** - Infection par le VHB. *Interférons présent & avenir* n°1: 12-14
43. **Thomas H.C.** - Traitement de l'hépatite virale chronique. *Interférons présent & avenir* n°2: 7-11

AUTORISATION D'IMPRESSION
ET DE
SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

LA PHARMACIE HOSPITALIERE: EXEMPLE
AU C.H.U DE GRENOBLE ET ILLUSTRATION
PAR LES INTERFERONS ALPHA

CANDIDAT : M^{lle} MARTINET *Clémentine*

Vu

GRENOBLE, le 13-06-97

Le Président du Jury

J. Delattre

Vu

GRENOBLE, le 18/06/97

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie

A. Favier

Pr. A. FAVIER
Directeur UFR Pharmacie

