



Ministère de la Santé et des Solidarités

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

Paris, le 30 janvier 2008

DIRECTION DE L'HOSPITALISATION ET DE L'ORGANISATION DES SOINS

Le Ministre de la Santé et des Solidarités

Sous-Direction de la qualité
et du fonctionnement des établissements de
santé

Le Directeur de l'Agence française de sécurité
sanitaire et des produits de santé

Bureau de l'ingénierie et
des techniques hospitalières (E4)
Suivi du dossier : Stéphane GEYSSENS
Tél. : 01 40 56 53 53
Fax : 01 40 56 50 45
stephane.geyssens@sante.gouv.fr

à

Mesdames et Messieurs les directeurs
des agences régionales de l'hospitalisation
(Pour attribution)

**AGENCE FRANCAISE DE SECURITE
SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE**

Madame et Messieurs les préfets de région
directions régionales des affaires sanitaires
et sociales (Pour attribution)

Mesdames et Messieurs les préfets
directions départementales des affaires
sanitaires et sociales (Pour attribution et
diffusion)

CIRCULAIRE N°DHOS/E4/AFSSAPS/DGS/2007/52 du 30 janvier 2007 relative aux spécifications techniques et à la sécurité sanitaire de la pratique de l'hémodiafiltration et de l'hémodiafiltration en ligne dans les établissements de santé.

Date d'application : Immédiate

NOR :

Grille de classement :

Résumé : La présente circulaire précise la sécurité sanitaire de la pratique de l'hémodiafiltration et de l'hémodiafiltration en ligne dans les établissements de santé, ainsi que la maîtrise du procédé.

Mots clés : Hémodiafiltration en ligne, hémodiafiltration en ligne, traitement de l'eau, établissements de santé, centres de dialyse, unités de dialyse médicalisées (UDM), sécurité sanitaire, dispositifs médicaux.

Textes de référence :

- Articles L. 5212-2 et R. 5212-14 et suivants du code de la santé publique,
- Articles R. 6123-64 du code de la santé publique.
- Articles D. 6124-65 à D. 6124-77 du code de la santé publique.
- Pharmacopée européenne : 5^{ème} édition n° 1167 ;
- Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 337 du 20 juin 2000 relative à la diffusion d'un guide pour la production d'eau pour hémodialyse des patients insuffisants rénaux.

Texte abrogé : Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 311 du 7 juin 2000 relative aux spécifications techniques et à la sécurité sanitaire de la pratique de l'hémodiafiltration et de l'hémodiafiltration en ligne dans les établissements de santé.

Annexe : Tableaux récapitulatifs des recommandations de la circulaire AFSSAPS/DGS/DHOS/E4/2006/ du pour la pratique de l'hémodiafiltration et de l'hémodiafiltration « en ligne »

La présente circulaire remplace la circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 311 du 7 juin 2000 sus-mentionnée. Elle a un double objectif : d'une part, elle définit les conditions de sécurité sanitaire de pratique de l'hémodiafiltration et de l'hémodialyse en ligne en prenant en compte les unités de dialyse médicalisée, dont la base juridique a été établie par le décret n° 2005-840 du 20 juillet 2005 (articles R. 6123-54 et suivants) relatif à l'activité de traitement de l'insuffisance rénale chronique par la pratique de l'épuration extrarénale, et d'autre part, elle simplifie les procédures de contrôle microbiologique initialement instaurés compte tenu des retours d'expérience et des progrès techniques acquis dans ce domaine.

Je demande à chaque Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales d'une part de transmettre la copie de la présente circulaire aux centres d'hémodialyse et aux unités de dialyse médicalisée, et d'autre part, de se fonder sur la présente instruction lors des inspections qu'elles sont amenées à diligenter.

1. Rappels techniques

La technique d'hémodialyse fait appel à deux mécanismes principaux de transfert de solutés : la diffusion et la convection. Selon l'importance relative des mécanismes mis en jeu, les modalités techniques de l'hémodialyse peuvent différer et sont dépendantes de la perméabilité des membranes d'échange (membranes à haute et basse perméabilité).

1.1. Hémodialyse conventionnelle

Dans l'hémodialyse conventionnelle, le transfert des solutés s'opère sur un mode principalement diffusif, tandis que celui du sodium et de l'eau s'opère sur un mode principalement convectif, répondant à l'ultrafiltration.

1.2. Hémofiltration

Dans l'hémofiltration, le transfert des solutés est purement convectif. L'hémofiltration impose le recours à une membrane de haute perméabilité. La balance volémique du patient est maintenue en injectant, dans le circuit sanguin, une solution de substitution de composition voisine de celle d'un ultrafiltrat plasmatique normal, à un débit équivalent à celui du débit d'ultrafiltration, diminué du débit correspondant à la perte de poids désirée.

1.3. Hémodiafiltration

L'hémodiafiltration combine à la fois les propriétés de l'hémodialyse conventionnelle et de l'hémofiltration. Le transfert des solutés est d'une part diffusif, ce qui assure une soustraction efficace des substances de faible masse molaire, et d'autre part convectif, ce qui accroît l'extraction des solutés de masse molaire élevée. L'hémodiafiltration nécessite donc à la fois un dialysat et une solution de substitution.

1.4. Hémofiltration et hémodiafiltration en ligne

Les techniques d'hémofiltration et d'hémodiafiltration en ligne nécessitent des volumes importants de solution de substitution. Elles reposent sur la production extemporanée de la solution de substitution à partir du dialysat affluent.

2. Conditions de sécurité sanitaire

2.1. Pré requis

Conformément à l'article R. 6123-64 du code de la santé publique, les techniques d'hémodialyse comportant l'injection intraveineuse d'un liquide de substitution produit extemporanément à partir du dialysat, ne peuvent être pratiquées que dans les centres d'hémodialyse et dans les unités de dialyse médicalisée.

Toutefois, les unités de soins intensifs qui pratiquent l'hémodialyse peuvent utiliser cette technique en suivant les recommandations de la présente circulaire.

La durée et la fréquence des séances d'hémo(dia)filtration « en ligne » ne doivent pas être inférieures à celles de séances d'hémodialyse conventionnelle.

2.2. Marquage CE des dispositifs médicaux concernés

Il est impératif d'utiliser des dispositifs médicaux (générateurs, moniteurs, filtres du dialysat) ayant le marquage CE pour l'hémofiltration ou l'hémodiafiltration en ligne. Leur utilisation se fait en respectant les consignes du fabricant données dans la notice ou le manuel d'utilisation du dispositif.

2.3. Qualité de l'eau utilisée, du dialysat et de la solution de substitution

2.3.1. Eau d'alimentation des générateurs de dialyse

La qualité de l'eau est essentielle dans une technique « en ligne ». Cette eau doit aller au-delà du minimum des indications de la Pharmacopée européenne en vigueur pour « l'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse » (5^{ème} édition, n° 1167).

Il est impératif de faire une analyse de risques préalable pour mettre en adéquation le traitement de l'eau avec les connaissances de la qualité de l'eau d'alimentation du site de traitement et ses variations potentielles au cours du temps. Il convient à cet égard de se renseigner auprès du responsable de la distribution publique d'eau. En effet, l'eau délivrée doit répondre à l'ensemble des exigences de qualité requises par les articles R.1321-2 et suivants du code de la santé publique, sauf dérogations prévues aux articles R.1321- 31.à 36.

Il convient d'être particulièrement vigilant vis-à-vis des risques environnementaux et de la présence de contaminants potentiels, notamment les métaux lourds et les substances organiques (composés organo-halogénés, pesticides, engrais, etc.). Il est nécessaire de disposer d'un système de traitement permettant de garantir, en permanence, une qualité de production d'eau compatible avec la pratique de l'hémo(dia)filtration en ligne. Il est conseillé d'utiliser le procédé de double osmose inverse ou tout autre à efficacité similaire ou supérieure.

L'établissement doit mettre en place un système d'assurance qualité pour la surveillance du traitement de l'eau, avec l'ensemble des professionnels concernés par le développement de la méthode d'hémo(dia)filtration en ligne (pharmaciens, néphrologues, infirmier(e)s, ingénieurs biomédicaux, techniciens de dialyse, ...).

Il est conseillé, au minimum, de relever quotidiennement la mesure affichée de la conductivité de l'eau produite, en la comparant aux valeurs initiales obtenues lors de la validation de l'installation, et de consigner cette valeur sur le cahier de traçabilité.

Un contrôle des paramètres physico-chimiques, microbiologiques et endotoxiniques est nécessaire après chaque intervention majeure sur le système de production d'eau, la boucle et/ou le système de distribution d'eau, en suivant notamment les recommandations du fabricant.

2.3.1.1. Paramètres physico-chimiques de l'eau d'alimentation des générateurs

Une analyse physico-chimique, en départ de boucle, est obligatoire au démarrage de la technique pour validation. Il est recommandé de respecter au minimum le rythme et la nature des contrôles physico-chimiques préconisés par la circulaire du 20 juin 2000, fondés sur le nombre de séances de traitement annuel par site. Ces contrôles doivent répondre au minimum à la monographie n° 1167 de la Pharmacopée européenne 5^{ème} édition 2005.

2.3.1.2. Qualité microbiologique et endotoxinique de l'eau d'alimentation des générateurs

2.3.1.2.1. Les endotoxines

Pour les endotoxines, l'eau d'alimentation des générateurs prélevée en départ de boucle doit répondre, au minimum, aux indications de la monographie n° 1167 de la Pharmacopée européenne (taux inférieur à 0,25 UI/ml).

2.3.1.2.2. Microbiologie

Le nombre de germes totaux doit être inférieur à 100 UFC/l (unités formant colonies par litre) et non inférieur à 100 UFC/ml (unités formant colonies par millilitre) comme pour l'hémodialyse conventionnelle.

Le dénombrement des germes se fera sur un échantillon d'un litre d'eau d'alimentation des générateurs de dialyse prélevée en départ de boucle, en utilisant la technique de filtration sur membrane à 0,45 µm, après mise en culture sur milieux pauvres, de type TGEA ou R2A, pendant une durée minimale de 7 jours à 20-22°C.

En cas de résultats de culture supérieurs à 100 UFC/l, l'identification des germes est indispensable.

La fréquence des contrôles microbiologiques et endotoxiniques de cette eau doit avoir lieu une fois par semaine au démarrage de la méthode lors de sa validation, pendant une durée minimale d'un mois. Il est ensuite recommandé de respecter au minimum le rythme des contrôles préconisés par la circulaire du 20 juin 2000, fondé sur le nombre de séances de traitement annuel par site.

2.3.2. Le dialysat après une première ultrafiltration dit " dialysat ultrapur "

Les contrôles microbiologique et endotoxinique du dialysat affluent doivent être effectués avant l'utilisation, une fois par mois durant le premier trimestre d'utilisation, puis une fois par trimestre, et après chaque intervention sur le circuit hydraulique du générateur (à l'exception du remplacement des ultrafiltres), en tenant compte des recommandations du fabricant du système. Ces contrôles de dialysat seront effectués à l'entrée du dialyseur sur chaque générateur.

Il est recommandé de recueillir un échantillon de 100 ml de dialysat affluent. Les méthodes d'analyse de cet échantillon et les recommandations sont celles définies pour l'eau pour hém(dia)filtration en ligne. Le taux doit être inférieur à 10 UFC/100 ml.

2.3.3. La solution de substitution

La solution de substitution est produite par une nouvelle ultrafiltration du dialysat « ultrapur ». La technique doit garantir la qualité microbiologique et endotoxinique exigée.

Cette solution de substitution ne doit contenir aucune bactérie dans l'échantillon prélevé et doit contenir moins de 0,05 UI/ml d'endotoxines.

Un contrôle microbiologique et endotoxinique sera réalisé avant l'utilisation, une fois par mois durant le premier trimestre d'utilisation, puis une fois par trimestre, et par générateur. Il portera sur un échantillon de 500 ml au minimum, prélevé avant le branchement ou après le débranchement du patient de la séance d'hém(dia)filtration. Pour limiter les manipulations et réduire les risques de contamination du prélèvement, le recueil peut être réalisé au moyen d'une poche stérile. Ce contrôle microbiologique pourra être effectué également par une technique de filtration in-situ sur une membrane de 0,45 µm, placée sur la ligne d'injection pendant la séance d'hém(dia)filtration. Cette méthode permettra la filtration du volume de solution de substitution administré pendant la séance, à la condition que la membrane ait été validée pour des solutions injectables ou pour l'indication d'hém(dia)filtration en ligne.

Les fabricants de dispositifs médicaux destinés aux techniques d'hém(dia)filtration en ligne s'engageant, au travers du marquage CE, à fournir des ultrafiltres permettant d'obtenir un dialysat et une solution de substitution conformes aux exigences microbiologiques définies ci-dessus, il est impératif que les utilisateurs se conforment aux notices d'utilisation notamment en ce qui concerne les procédures de maintenance des générateurs et de remplacement des ultrafiltres stérilisants.

2.4. Gestion des installations

Avant de commencer la séance, il est nécessaire de vérifier l'intégrité du système selon les recommandations du fabricant spécifiées dans le manuel d'utilisation, et de consigner les données dans le cahier de traçabilité, qui sera constitué dès l'installation de la méthode pour suivre l'ensemble du dispositif d'hém(dia)filtration en ligne (données relatives à tous les ultrafiltres, aux désinfections et détartrages des générateurs, à la maintenance, ...).

La désinfection des générateurs doit se faire après chaque séance d'hém(dia)filtration en ligne, selon les indications du fabricant. La décalcification des générateurs et les changements des ultrafiltres doivent être effectués selon les recommandations du fabricant.

3. Conduite à tenir en cas d'incident fébrile ou de non-conformité des résultats microbiologiques ou endotoxiniques

En cas de réaction fébrile *per* ou *post*-dialytique ou lors de résultats non-conformes microbiologiques ou endotoxiniques, il est nécessaire de suspendre la technique d'hémo(dia)filtration sur le générateur en cause, tant que l'origine de l'incident n'a pas été élucidée et les mesures correctives entreprises.

4. Déclaration des incidents impliquant un matériel médical

Il est obligatoire de déclarer tout incident mettant en cause un dispositif d'hémo(dia)filtration en ligne, selon les dispositions des articles L. 5212-2 et R. 5212-14 et suivants du Livre V bis du code de la santé publique, relatives aux déclarations obligatoires des incidents impliquant des dispositifs médicaux.

Vous veillerez particulièrement à ce que, lorsque ces techniques de dialyse sont mises en œuvre, elles le soient selon les modalités de la présente circulaire, qui sera publiée au bulletin officiel du ministère de la santé et des solidarités. Vous voudrez bien nous informer des éventuelles difficultés rencontrées à l'occasion de son application.

Le directeur général de la santé

La directrice de l'hospitalisation
et de l'organisation des soins


Didier HOUSSIN


Annie PODEUR

Le directeur général de
l'agence française de sécurité
sanitaire des produits de santé


Jean MARIMBERT

ANNEXE 1A : Programme de qualification de performances

Tableau récapitulatif des recommandations de la Circulaire AFSSAPS/DGS/DHOS/E4/2006/ du pour la pratique de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration « en ligne »

	Site de prélèvement	Volume analysé	Fréquence	Limites admissibles et méthodes d'analyse
Eau pour hémo(dia)filtration « en ligne »				
Physico-chimie	Départ de boucle d'alimentation des générateurs		Au démarrage de la technique Une analyse complète selon les prescriptions de la circulaire DGS/DH/AFSSAPS n°2000/337 du 20 juin 2000	Pharmacopée Européenne 5 ^{ème} édition 2005
Bactériologie		1 litre	4 analyses consécutives au minimum avant le démarrage de la technique (soit 1 fois/semaine pendant un minimum de 1 mois)	< 100 UFC / litre* <u>Milieux pauvres</u> : TGEA ou R2A Filtration à 0,45µm Température d'incubation : 20 – 22°C Durée minimale : 7 jours
Endotoxines				< 0,25 UI/ml
Dialysat « ultrapur »				
Bactériologie	Avant le dialyseur	100 ml	1 analyse avant le démarrage de la technique puis 1 fois / mois pendant le 1 ^{er} trimestre	< 10 UFC / 100 ml* <u>Milieux pauvres</u> : TGEA ou R2A Filtration à 0,45µm Température d'incubation : 20 – 22°C Durée minimale : 7 jours
Endotoxines				< 0,25 UI/ml
Solution de substitution				
Bactériologie	Après la seconde ultrafiltration du dialysat	500 ml ou filtration <i>in situ</i> du volume injecté sur membrane à 0,45 µm	1 analyse avant le démarrage de la technique puis 1 fois / mois pendant le 1 ^{er} trimestre	0 UFC / 500 ml <u>Milieux pauvres</u> : TGEA ou R2A Filtration à 0,45µm Température : 20 – 22°C Durée minimale : 7 jours
Endotoxines				< 0,05 UI/ml

* En cas de culture positive supérieure au seuil fixé, l'identification des germes est indispensable

ANNEXE 1B : Programme de suivi de performances

Tableau récapitulatif des recommandations de la Circulaire AFSSAPS/DGS/DHOS/E4/2006/ du
.... pour la pratique de l'hémo(ia)filtration et de l'hémodiafiltration « en ligne »

	Site de prélèvement	Volume analysé	Fréquence	Limites admissibles et méthodes d'analyse
Eau pour hémo(dia)filtration « en ligne »				
Physico-chimie	Départ de boucle d'alimentation des générateurs	1 litre	Fonction du nombre des séances annuelles Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n°2000/337 du 20 juin 2000	Pharmacopée Européenne 5 ^{ème} édition 2005
Bactériologie				< 100 UFC / litre*
Endotoxines				< 0,25 UI/ml
Dialysat « ultrapur »				
Bactériologie	Avant le dialyseur	100 ml	Minimum 1 fois / trimestre et après chaque intervention sur le circuit hydraulique du générateur en tenant compte des recommandations du fabricant	< 10 UFC / 100 ml*
Endotoxines				< 0,25 UI/ml
Solution de substitution				
Bactériologie	Après la seconde ultrafiltration du dialysat	500 ml ou filtration <i>in situ</i> du volume injecté sur membrane à 0,45 µm	Minimum 1 fois / trimestre et après chaque intervention sur le circuit hydraulique du générateur en tenant compte des recommandations du fabricant	0 UFC / 500 ml
Endotoxines				< 0,05 UI/ml

* En cas de culture positive supérieure au seuil fixé, l'identification des germes est indispensable