HAL
open science

Les gaz à usage médical, des produits thérapeutiques pas comme les autres : aspects spécifiques de l'application de la législation pharmaceutique, de son enregistrement à sa distribution

Agathe Mullie

To cite this version:

Agathe Mullie. Les gaz à usage médical, des produits thérapeutiques pas comme les autres : aspects spécifiques de l'application de la législation pharmaceutique, de son enregistrement à sa distribution. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-00593170

HAL Id: dumas-00593170

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00593170

Submitted on 13 May 2011

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.

UNIVERSITE JOSEPH FOURNIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2010

LES GAZ A USAGE MEDICAL, DES PRODUITS THERAPEUTIQUES PAS COMME LES AUTRES : ASPECTS SPECIFIQUES DE L'APPLICATION DE LA LEGISLATION PHARMACEUTIQUE, DE SON ENREGISTREMENT A SA DISTRIBUTION

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ETAT

AGATHE MULLIE

Née le 17 janvier 1986 A ARRAS (62)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 03 septembre 2010

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Membres

Melle Valentine DOLICQUE
Mr Olivier BATMALLE
Mr le professeur Aziz BAKRI
Mr Eric LOISEL

UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice –Doyen et Directeur des Etudes : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2009-2010

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (GREPI – TIMC)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.

PROFESSEUR EMERITE (N=1)

FAVIER	Alain

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=2)

RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N=1)

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice –Doyen et Directeur des Etudes : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2009-2010

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie –Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (LE.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 5)

ATER	**ELAZZOUZI** Samira	Pharmacie Galénique
ATER	**SHEIKH HASSAN** Amhed	Pharmacie Galénique
ATER	**MAS** Marie	Anglais Master ISM
ATER	**ROSSI** Caroline	Anglais Master ISM
ATER	**SAPIN** Emilie	Physiologie Pharmacologie

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

A notre président du jury,

Monsieur Aziz BAKRI

Professeur de pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse et de juger ce travail.

Nous vous remercions pour votre disponibilité à notre égard et pour votre précieuse collaboration.

Veuillez trouver, avec nos remerciements, le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect

A notre directeur de thèse,

Monsieur Eric LOISEL

Pharmacien responsable, Société Air Products

Nous avons particulièrement apprécié votre écoute attentive, votre patience et vos conseils avisés.

Nous tenons à vous remercier pour votre confiance et pour avoir partagé avec nous vos connaissances et votre expérience.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respect et de notre profonde reconnaissance.

A notre jury de thèse,

Monsieur Olivier BATMALLE

Pharmacien, Société Air Products

Votre profonde compétence et votre grande patience nous ont permis de mener à son terme ce travail.

Nous vous remercions pour votre disponibilité à notre égard et votre précieuse collaboration.

Soyez assurée de notre sincère reconnaissance et de notre respect.

A notre jury de thèse,

Mademoiselle Valentine DOLICQUE

Pharmacien

Vous avez spontanément accepté de participer à notre jury de thèse.

Nous avons grandement apprécié de suivre les études de pharmacie à vos côtés.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance et de notre profonde amitié.

Je dédie cette thèse,

A mes parents,
Pour m'avoir soutenue tout au long de mes études. Que cette thèse témoigne de mon respect et de mon amour.

A mes sœurs,
Pour être toujours présentes à mes côtés.

A mes grands-parents
Pour tous les souvenirs de mon enfance passée en votre présence.

A ma famille,
Pour tous les moments partagés ensemble.

A mes amis,
En souvenir de ces instants passés et ceux à venir.
Avec toute mon amitié.

A Guillaume,
Avec tout mon amour.

Sommaire

REMERCIEMENTS……..6
ABREVIATIONS…….…… ..12
Sommaire 11
1. Introduction 15
2. Les statuts des gaz à usage médical 16
2.1 Le médicament 18
2.2 Le dispositif médical 19
2.3 Les gaz dispositifs médicaux à diagnostic in vitro (DMIV) 20
2.4 Les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) 20
3. Historique et loi physique 21
3.1 Un peu d'histoire…..... 21
3.2 Grandeurs mesurables des gaz 24
3.3 Les lois physiques des gaz 26
3.3.1.Le nombre d'Avogadro 26
3.3.2.Relation pression- température 27
3.3.3. Relation pression- volume 30
3.3.4. Equation d'état : loi de Mariotte et loi de Dalton 32
3.4 Classification des gaz selon leur état physique 35
3.5 Réaction chimique : la combustion 37
4. La production des gaz à usage médical: une étape essentielle évaluée par les autorités compétentes garantissant la conformité avec les normes en vigueur en matière de sécurité, qualité et efficacité 38
4.1 Principes et généralités 38
4.2 Spécification des BPF concernant les locaux et le matériel 41
4.2.1. Locaux 41
4.2.2. Le matériel 44
4.3 Les étapes de production 56
4.3.1. Le gaz vrac 56
4.3.2. Gaz conditionné 64
5. Les contrôles 71
5.1 Contrôle du gaz vrac 71
5.2 Contrôle du gaz conditionné 72
5.3 La documentation 76
5.4 Compétences du personnel 78
5.5 Règles de sécurité des travailleurs 80
5.5.1. Les risques liés à l'oxygène 80

5.5.2. Les risques liés aux gaz inertes : 81
5.5.3. Les risques liés aux hautes pressions 81
6. Le respect de la réglementation pharmaceutique en matière de distribution permet de garantir la qualité des gaz à usage médical jusqu'à leur livraison au patient 84
6.1 Principe et généralité 84
6.2 Les acteurs de la distribution 86
6.3 Schéma de distribution 90
6.3.1. Schéma de livraison pour les gaz médicinaux de l'ASU au client 90
6.3.2. Schéma de livraison des matières premières ou dispositifs médicaux. 93
7. Condition de stockage et transport 94
7.1 Transport 94
7.2 Stockage 95
7.3 Formation du personnel 98
7.4 La notion de traçabilité dans le domaine des gaz à usage médical 98
7.4.1. Traçabilité au niveau du laboratoire pour les gaz conditionnés 99
7.4.2. Traçabilité au niveau du laboratoire pour les matières premières à usage pharmaceutique 103
7.4.3. Traçabilité des fournisseurs : 104
7.4.4. Les audits et suivis : 104
7.4.5. La maintenance 105
7.4.6. Les systèmes informatiques 105
7.4.7. Le système data matrix 106
8. Application de la législation pharmaceutique aux quatre statuts des gaz à usage médical 108
8.1 Le médicament 108
8.1.1. Apparition des premières AMM pour les gaz dits « médicinaux » 108
8.1.2. Procédures d'obtention des AMM 110
8.2 Le gaz dispositifs médicaux 115
8.2.1. La création du marquage CE (Conformité Européenne) 116
8.2.2. Classification des DM 117
8.2.3. Application aux gaz 120
8.2.4. Obtention du marquage CE 121
8.2.5. Intérêt du marquage CE 123
8.2.6. Implication du marquage CE 123
8.3 Les matières premières 125
8.3.1. L'EDMF 126
8.3.2. Le CEP 127
8.4 Responsabilité pharmaceutique 129

8.5 La notion d'établissement pharmaceutique chez les fabricants et les distributeurs en gros de gaz médicinaux 130
9. CONCLUSION 133
10. BIBLIOGRAPHIE 135
11. ANNEXE 141
12. SERMENT DES APOTHICAIRES 152

Table des illustrations

FIGURE 1: DIAGRAMME DE PHASE (PRESSION-TEMPERATURE) 27
FIGURE 2: EVOLUTION DES VOLUMES EN FONCTION DE LA PRESSION 30
FIGURE 3: CONSTANTE DE HENRY POUR L'O2, L'N2 ET LE CO2 35
FIGURE 5: BOUTEILLES A L'ABRI DES INTEMPERIES 43
FIGURE 4: BOUTEILLES DETERIOREES STOCKEES A L'EXTERIEUR 43
FIGURE 6: ELEMENTS DU CHAPEAU D'UNE BOUTEILLE DE GAZ 45
FIGURE 7: CADRE 20 BOUTEILLES 46
FIGURE 8: RESERVOIRS CRYOGENIQUES ET CAMION CITERNE 47
FIGURE 9: MINIVRAC AIR PRODUCTS 48
FIGURE 10: PHOTO D'UNE RAMPE DE REMPLISSAGE CRYOSTAR® 50
FIGURE 11: RESERVOIR HOSPITALIER - DOCUMENT AIR PRODUCTS 55
FIGURE 12:SCHEMA DE PROCESS D'OBTENTION D'OXYGENE, D'ARGON ET D'AZOTE 59
FIGURE 13: SYNTHESE DU PROTOXYDE D'AZOTE 60
FIGURE 14: CONVERSION DE L'OXYGENE INDUSTRIEL 90
FIGURE 16: MISE EN ŒUVRE DE LA TRAÇABILITE PAR LINDE GAS THERAPEUTICS. 102
FIGURE 17:PROCESSUS DE CERTIFICATION 122

ABREVIATIONS:

AFSSaPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BPD: Bonnes pratiques de distribution

BPF: Bonnes pratiques de fabrication

CE : Conformité européenne

CEP : Certificat de conformité à la pharmacopée européenne

CSP: Code de la santé publique

CIP: Code interface produit

COFRAC : Comité français d'accréditation

CTD : Common technical document

DM: Dispositif médical

EDMF: European drug master file

RFID: Radio frequency identification

1. Introduction

La législation pharmaceutique est l'une des législations les plus contraignantes dans le but d'assurer une sécurité « absolue » pour l'utilisateur final c'est-à-dire le patient. Cette législation est d'autant plus contraignante pour les produits dont les exigences sont particulières et notamment pour les gaz.

Dans le guide des bonnes pratiques de fabrication, une ligne directrice (annexe 6) est, de ce fait, dédiée aux gaz à usage médical. En effet, le principe de fabrication de ce type de produit est spécifique à ce domaine et ne s'applique pas aux autres types de produits pharmaceutique.

Par ailleurs, des exigences particulières sont à respecter par les distributeurs de gaz à usage médical. Nous expliquerons dans cette étude pourquoi, la distribution des gaz à usage médical diffère des gaz à usage industriel.

2. Les statuts des gaz à usage médical

Les gaz peuvent avoir le statut de médicament, de dispositif médical (DM) ou de dispositif médical pour diagnostic in vitro (DMIV) et de matière première à usage pharmaceutique (MPUP) comme décris dans les schémas et tableaux ci-dessous :

STATUT	GAZ	INDICATION
Médicaments	Oxygène (O2)	Correction des hypoxies Alimentation des respirateurs
	Protoxyde d'azote (N2O)	Analgésique Anesthésiques généraux
	« Oxynox » (50% O2/N2O)	Analgésique
	Monoxyde d'azote (NO)	Vasodilatateur artériel pulmonaire
	Air recomposé (21%O2/79%N2)	Utilisé dans la respiration artificielle
	« Héliox » (22.78% He/77.22 O2)	Favorise la fonction respiratoire dans le cadre de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)
	Gaz pour circulation extra corporelle (CEC) (5% ou7% CO2 et O2qsp)	Traitement de certaines surdités brutales Stimulation des centres respiratoires CEC (pour oxygénation du sang et épuration sanguine lors de chirurgie cardiaque)
	Gaz pour exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)	Gaz utilisés pour mesurer les variables quantifiables de la fonction respiratoire
Dispositif médical (DM)	Argon (Ar)	Utilisé lors de différentes chirurgies utilisant des bistouris à coagulation par plasma d'argon.
	Azote cryogénique (N2 cryo)	Utilisé en liquide pour créer une source de froid en cryothérapie pour la conservation cellulaire ou dermatologie
	Protoxyde d'azote cryogénique (N2O cryo)	Utilisé en liquide pour créer une source de froid en cryothérapie

	Dioxyde de carbone coelioscopique, biologique et cryogénique (CO2 coelio, bio, cryo)	Constitution d'un pneumopéritoine en coeliochirurgie Utilisé en liquide pour créer une source de froid en cryothérapie Utilisé dans diverses applications en biologie humaine (culture cellulaire, FIV...)
	Gaz pour endotamponnades ophtalmiques (SF6, C2F6, C3F8)	Utilisé en chirurgie de la rétine par injection vitreuse
DM diagnostic in vitro	Gaz du sang	Utilisé pour étalonner les appareils de mesure des gaz du sang
	Gaz pour la culture cellulaire	Utilisé dans les fécondations in vitro par exemple
Matière première pharmaceutique	Azote (N2)	Utilisé principalement pour l'inertage

Les gaz sont répartis en fonction de leur statut selon le schéma ci-dessous :

Médicaments
Action pharmacologique

•O2: correction des hypoxies
•N2O: Analgésique/Anesthésique
•NO: Vasodilatateur artériel pulmonaire
•22.78% He/77.22 O2: correction des BPCO
•5% ou7% CO2 et O2qsp: Gaz pour CEC et pour EFR

Dispositif médical
utilisé chez l'homme à des fins médicales sans action pharmacologique

•Ar :bistouri à coagulation par plasma d'argon
•N2: cryothérapie
•N2O : cryothérapie
•CO2 : coeliochirurgie ou cryothérapie
•SF6, C2F6, C3F6: endotamponnade ophtalmique

DM Diagnostic in vitro
utilisé in vitro pour l'examen de cellules humaines

•Etalonnage des appareils de mesure des gaz du sang
•Culture cellulaire (FIV)

Matière première Pharmaceutique
Composants des médicaments

N2: Inertage

2.1 Le médicament

Selon l'article du Code de la Santé Publique : Art. L 5111 "On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique."

Pour ces gaz « médicaments » ou gaz médicinaux, un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit être déposé auprès de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS). Les experts de l'agence vont alors examiner le dossier et accorder ou non la commercialisation du gaz en tant que médicament.

Cette notion d'autorisation sera développée dans le chapitre III.

2.2 Le dispositif médical

Le dispositif médical est défini dans le code de la santé publique (articles L 5211-1 et R 5211-1) « comme tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »

Il ne faut pas confondre gaz médicinaux et gaz à usage médical ou médicaux:

Les gaz à usage médical doivent satisfaire aux exigences de la pharmacopée européenne mais ne sont pas classés comme médicament aux sens du CSP (pas de propriété curative ou préventive…). A l'inverse, les gaz médicinaux sont considérés comme des médicaments.

La classification des DM et les conditions d'obtention du marquage CE seront détaillées dans la partie III.

2.3 Les gaz dispositifs médicaux à diagnostic in vitro (DMIV)

La directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux définit tout dispositif destiné au diagnostic in vitro comme suit :« Tout dispositif qui consiste en un réactif, produit réactif, ensemble, instrument, appareil ou système utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen des échantillons provenant du corps humain dans le but de fournir une information concernant des états physiologiques ou des états de santé ou de maladie ou d'anomalie congénitale. »

La directive 98/79/CEE détaille les exigences à respecter concernant les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

2.4 Les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)

Selon la L.5138-1 à L.5138-5 du code de la santé publique, on entend par matières premières à usage pharmaceutique tous les composants des médicaments c'est-à-dire :

1º La ou les substances actives ;

2º Le ou les excipients ;

3º Les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou chez l'animal ou à leur être administrés.

Par ailleurs, l'usage pharmaceutique est présumé pour ces matières lorsqu'elles sont cédées à :

1º Un établissement pharmaceutique ;

2º Une pharmacie à usage intérieur ;

3º Une officine de pharmacie ;

4º Un médecin, un vétérinaire .

Depuis 15 ans, les gaz à usage médical doivent donc respecter la législation imposée aux médicaments.

Dans ce rapport, la production et la distribution **ainsi que leurs spécificités** concernant les gaz à usage médical seront étudiées dans deux premières parties. Enfin, dans une troisième partie, la réglementation et ses aspects particuliers pour ce produit seront détaillés.

3. Historique et loi physique

3.1 Un peu d'histoire…

Au VIème siècle av. JC., en Inde, SUSRUTA développe l'art de ventiler pour conserver la santé : « le vent assure l'équilibre des impuretés des éléments organiques ». Dans le même temps, ANAXIMANDRE de Milet croit que le « pneuma » (air, vent, esprit, en grec) est le principe de toute vie.

HIPPOCRATE (460-377 av. J.C.) pense que l'air gazeux est véhiculé par les artères et sert à refroidir le sang, qui est selon lui une « humeur chaude et humide ». Il en est de même pour PLATON (428-348 av. J.C.) : « Le cœur est situé entre les poumons ; ainsi la grande chaleur de cet organe peut être exactement tempérée par l'air inhalé ».

ERASISTRATE DE CLOS, fonde la théorie « pneumatique » de la respiration : l'air inhalé dans les poumons est véhiculé par l'artère pulmonaire vers le ventricule gauche ; là, il se transforme en « esprit vital », puis est distribué aux tissus par les artères. La notion de fraction d'air indispensable à la vie apparaît ici.

A partir de la renaissance, la physiologie respiratoire se détache progressivement des notions philosophiques.

Léonard De VINCI (1452 – 1519) démontre qu'aucun animal ne peut vivre dans une atmosphère où une flamme a brulé.

Quatre physiologistes anglais vont alors faire progresser les connaissances sur la relation air-vie :

BOYLE (1627-1691) récuse la théorie de De VINCI selon laquelle la mort des animaux sous cloche est due à un échauffement de l'air, car le seul fait de renouveler celui-ci permet de maintenir la vie.

HOOKE (1635-1703), élève de BOYLE, confirme que l'air est indispensable à la vie ainsi qu'au feu. Il assimile la vie à une combustion.

LOWER (1631-1691) démontre que la fonction des poumons est de transformer le sang veineux en sang artériel : *« la couleur pourpre du sang ne provient pas du fait qu'il s'est affaibli en passant dans les poumons, mais du fait qu'il s'est mélangé à l'air inhalé »*

MAYOW (1631-1679) pense qu'une seule partie de l'air est utilisée pour la respiration et entraîne la combustion ; il l'appelle « *l'esprit nitro-aérien* ».

La découverte de l'oxygène et les techniques de liquéfaction se font dès le XVIIIème siècle :

En 1773, le pharmacien suédois Carl Wilhelm SCHEELE et le chimiste anglais Joseph PRIESTLEY découvrent de l'oxygène et le chimiste français

Antoine Laurent de LAVOISIER identifie cet élément comme étant de «l'oxygène » en 1777.

L'oxygène est inscrit à la Pharmacopée française en 1837

Le pharmacien français Euphrasie-Stanislas LIMOUSIN (1831-1887) développe un procédé de production mobile et rapide de l'oxygène en 1864. Il ouvre la voie à l'oxygénothérapie.

Le physicien français Louis-Paul CAILLETET (1832-1913) et Raoul Pierre PICQUET (1846-1929) réussissent simultanément en 1877 à liquéfier certains gaz considérés jusque-là comme permanents, par l'action simultanée de hautes pressions et de basses températures.

L'industriel allemand Karl Von LINDE (1842-1934) obtient industriellement l'air liquide par détente en 1896.

En 1905, les travaux de Georges CLAUDE et de Karl Von LINDE aboutissent à la fabrication de l'oxygène par liquéfaction de l'air.

3.2 Grandeurs mesurables des gaz

Par définition, un gaz (ou un mélange de gaz) est constitué d'un ensemble de molécules libres, distantes les unes des autres en général, et en agitation permanente.

Au niveau microscopique, on décrit un **gaz** comme un ensemble d'atomes ou de molécules très faiblement liés et quasi indépendants (pour plus de détails, voir gaz réels).

D'un point de vue macroscopique, on caractérise la matière à l'état gazeux par les critères suivants :

- un gaz n'a pas de forme propre ;
- il n'a pas de volume propre, il tend à occuper tout le volume disponible.

La théorie cinétique des gaz est une théorie par laquelle on cherche à expliquer le comportement d'un gaz à partir des caractéristiques des mouvements des corpuscules (les molécules) qui le composent.

Trois grandeurs mesurables permettent de décrire l’état du gaz:

- La pression

La pression exercée par un gaz sur une paroi résulte des chocs des corpuscules sur cette dernière.

Elle peut être mesurée à l'aide d'un manomètre absolu. Ils donnent la valeur de la pression du gaz par rapport au vide. Les baromètres qui mesurent la pression atmosphérique sont des manomètres absolus.

Les manomètres relatifs donnent la pression du gaz par rapport à la pression atmosphérique.

Les unités de mesure sont :

- Le pascal (Pa). Unité de mesure légale. (1hPa=100Pa).
- Le bar (bar). 1bar=10^5Pa.
- L'atmosphère (atm). 1atm=1,013.10^5Pa.

- La température

C'est une mesure de l'agitation des corpuscules, plus précisément de leur énergie cinétique ;

Lorsque la température augmente, l'agitation moléculaire du gaz augmente. Pour cette raison, cette agitation des molécules d'un gaz est appelée agitation thermique.

L'échelle légale de température est l'échelle de température absolue dont l'unité est appelée degré Kelvin et notée K.

Une échelle très utilisée est l'échelle Celsius dont l'unité est appelée degré Celsius et notée °C : 1°C=273K

Pour les physiciens, les conditions normales de température et de pression sont définies pour 0°C et 1atm ou 1,013 bar. Il faut savoir que pour les industriels, ces conditions sont définies pour une température de 25°C à 1atm.

- Le volume V

Le gaz n'a pas de volume propre, il tend à occuper tout le volume disponible. On dit que le gaz est expansible.

Un gaz peut être comprimé (réduction de son volume par augmentation de la pression). Cela provoque une variation accompagnée d'un transfert d'énergie, ce qui engendre une élévation de la température.

C'est pourquoi, le remplissage d'une bouteille de gaz sous pression entraîne une augmentation de la température du gaz ; par transfert thermique, le corps de la bouteille voit également sa température s'élever (c'est le test de « la main chaude » qui est une méthode empirique pour s'assurer du remplissage des bouteilles).

A l'inverse, une détente (diminution de la pression du gaz) provoque une baisse de la température du gaz par diminution de l'énergie cinétique des molécules.

3.3 Les lois physiques des gaz

3.3.1. Le nombre d'Avogadro

Le nombre d'AVOGADRO correspond au nombre de molécules vraies contenues dans une mole ou dans un volume molaire normal (22,41 litre à 0°C et 1 atm) : il est égal à $6,02 \times 10^{23}$.

3.3.2. Relation pression- température

Les conditions d'existence des gaz sont définies pour tout corps pur par le « diagramme des phases » qui donne en fonction de la température et de la pression les zones où le corps existe à l'état solide liquide ou gazeux.

En thermodynamique, le changement d'état est une transition de phase qui ne concerne que le passage entre l'un des trois états de la matière : solide, liquide, gaz.

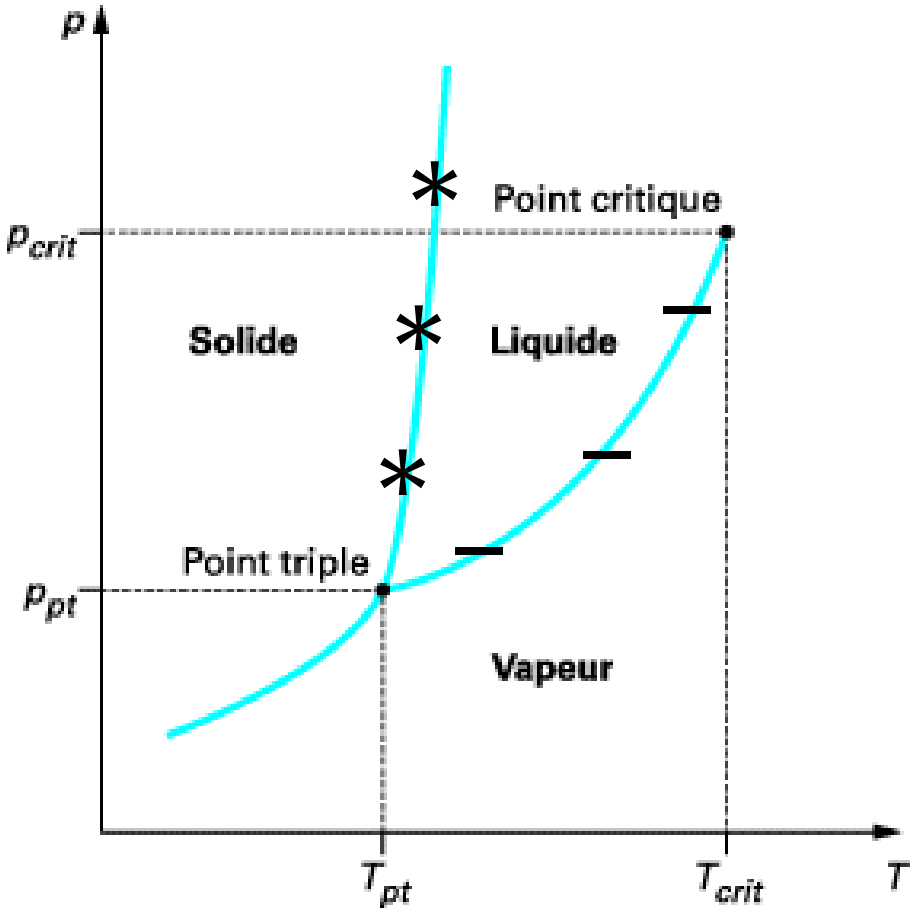


Figure 1: Diagramme de phase (pression-température)

[1] zone dans laquelle le corps existe à l'état solide, elle est délimitée par la courbe de sublimation (courbe bleue unie) et par la courbe de liquéfaction * *
.

[2] zone dans laquelle le corps existe à l'état liquide, elle est délimitée par la courbe de solidification et par la courbe de vaporisation ▬ ▬ (pression de vapeur saturante) elle-même limitée par le point C dit point critique au-delà duquel il n'existe plus d'équilibre liquide-vapeur.

[3] zone dans laquelle le corps existe à l'état gazeux, elle est délimitée par la courbe de solidification et par la courbe de liquéfaction.

[4] zone du gaz dense où le gaz se trouve à l'état supercritique.

L'analyse de ce diagramme montre que :

- La liquéfaction est un changement d'état de gazeux à liquide, c'est le contraire de la vaporisation. Elle est obtenue en augmentant la pression à condition que sa température soit inférieure à la température critique.

- Lorsqu'il existe un volume libre au-dessus d'un liquide, une fraction des molécules composant le liquide est sous forme gazeuse. À l'équilibre, la quantité de matière sous forme gazeuse définit la pression de vapeur saturante dans le cas d'un liquide pur, et qui dépend de la température. Cette pression peut être partielle ou totale.

- Lorsque la pression partielle de vapeur dans le gaz est inférieure à la pression de vapeur saturante et que celle-ci est elle-même inférieure à la pression totale ambiante, une partie des molécules passent de la phase liquide à la phase gazeuse : c'est l'évaporation, qui demande de fournir la chaleur latente correspondante, ce qui refroidit le liquide.

- La chaleur de vaporisation diminue avec la température et s'annule pour une certaine valeur de la température qui est la température critique (correspondant au point critique).

- Le phénomène de condensation est obtenu lorsque le point de rosée est atteint. Le point de rosée est la température pour laquelle la pression de vapeur est égale à la pression de vapeur saturante.

Il faut savoir qu'à faible température, la condensation de l'eau contenue dans les gaz peut provoquer des bouchons de glace à l'intérieur des canalisations pour la distribution des gaz médicaux au sein des hôpitaux par exemple. La capacité hygrométrique[1] permet de déterminer les phénomènes de saturation des gaz médicaux. En effet, plus il fait froid, plus l'air est saturé d'humidité. Cette donnée permet de déterminer l'hygrométrie relative du gaz. La sublimation est donc l'inverse de la condensation : c'est le passage de l'état solide à l'état gazeux.

Par ailleurs, on remarque sur le diagramme, deux points particuliers :

- Au point triple, les 3 phases coexistent à une température et une pression données

- La courbe de changement d'état liquide-vapeur s'interrompt en un point appelé point critique, au-delà duquel le corps ne présente plus qu'une seule phase fluide.

---

[1] L'air ne peut contenir une quantité infinie de vapeur d'eau ; à partir d'un certain seuil appelé **capacité hygrométrique maximale (CHM)**, l'eau peut se condenser et repasser à l'état liquide, l'air a atteint alors la **saturation**.

3.3.3 Relation pression- volume

La loi de BOYLE-MARIOTTE énonce que pour une quantité donnée d'un gaz à température constante, le volume occupé par ce gaz est inversement proportionnel à sa pression. On peut donc écrire :

$$PV = \text{constante}$$

En pratique, dans les bouteilles de gaz comprimés, la quantité de gaz contenue dépend de la pression. Ainsi, pour connaître la quantité de gaz restant à l'intérieur d'une bouteille, on multiplie le volume du contenant par la pression (indiquée par le manomètre).

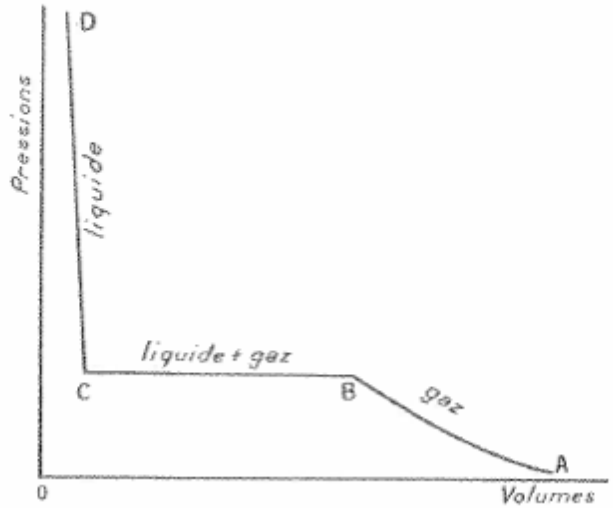


Figure 2: Evolution des volumes en fonction de la pression

Aux basses pressions, une augmentation régulière de la pression est constatée alors que le volume diminue (corps à l'état gazeux). Puis à partir

d’une certaine valeur du volume (correspondant au point B), le liquide va apparaître. Tant qu’il y aura mélange (liquide +gaz), la réduction du volume se fera à pression constante.

Quand tout le gaz sera liquéfié (point C), une tentative de diminution de volume se heurtera à la faible compressibilité du liquide : Pour une petite réduction de volume, on enregistrera une rapide montée de pression. Dans ces dernières, la pression de la bouteille ne dépend que de la pression de vapeur saturante du liquide qui est indépendante de la quantité de gaz liquéfié restant dans la bouteille.

A température fixe, la pression régnant dans une bouteille de gaz liquéfiée restera constante jusqu’à ce que le liquide ait disparu. A ce moment la seulement, la baisse de pression sera fonction de la vitesse à laquelle le gaz restant sera utilisé.

Dans une bouteille contenant un gaz comprimé, la quantité de gaz disponible se mesure par pression alors que dans une bouteille contenant un gaz liquéfié, la quantité se mesure par pesée.

3.3.4 Equation d'état : loi de Mariotte et loi de Dalton

Plusieurs équations ont été proposées pour relier la pression au volume en fonction de la température.

La loi de MARIOTTE, dite aussi loi des gaz parfaits, énonce que des volumes égaux de gaz parfaits différents, aux mêmes conditions de température et de pression, contiennent le même nombre de molécules. La densité d'un gaz est donc proportionnelle à sa masse moléculaire et le volume occupé par une mole de gaz est une constante universelle indépendante de la nature chimique du gaz :

$$\boxed{PV=nRT}$$

. P est la pression (en pascal) ;

. V est le volume occupé par le gaz (en litre) ;

. n est la quantité de matière, en mole

. R est la constante des gaz parfaits(R = 8,314 472 $J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$)

on a en fait $R = N_A \cdot k_B$ *où* N_A *est le nombre d'Avogadro* ($6{,}022 \times 10^{23}$) *et* k_B *est la constante de Boltzmann* ($1{,}38 \times 10^{-23}$) *;*

. T est la température absolue (en kelvin)

Cette relation dite des gaz parfaits ne tient pas compte des interactions entre les molécules en dehors de celles attribuées aux collisions.

En réalité, les propriétés des gaz réels tendent vers celles décrites pour les gaz parfaits à faibles pressions (quand la distance intermoléculaire est assez grande pour que l'énergie d'interaction entre molécule soit négligeable).

Pour un gaz réel, cette équation est pondérée par un facteur Z ou facteur de compressibilité qui dépend de la pression et de la température :

$$\boxed{PV=Z(T,P)nR}$$

La loi de DALTON définit que, dans le cas de gaz parfaits, la pression totale exercée par un mélange gazeux est égale à la somme des pressions partielles des constituants gazeux de ce mélange. Cette loi est une conséquence de l'équation des gaz parfaits. La pression partielle d'un gaz correspond à la pression de ce gaz s'il occupait seul le volume considéré.

$$\boxed{\mathbf{P_{totale} = \sum}}$$

La loi de HENRY énonce : « *À température constante et à saturation,* ***la quantité de gaz dissous dans un liquide*** *est proportionnelle à la pression partielle qu'exerce ce gaz sur le liquide.* »

HENRY remarque en effet que lorsqu'on augmente la pression du gaz, des molécules passeront dans le liquide jusqu'à saturation. Inversement, si on réduit la pression, le liquide se trouve en sursaturation et des molécules de gaz vont s'échapper pour tendre vers un nouvel état de saturation. Ce phénomène génère des bulles dans le liquide lorsque la pression baisse trop rapidement.

La loi de Henry qui établit à l'équilibre les concentrations en gaz dissous dans un liquide s'écrit :

$$\boxed{Xi=Pi/Hi}$$

Avec :

x_i : fraction molaire du gaz "i". C'est le rapport du nombre de moles de gaz "i" au nombre total de moles de la solution.

p_i : pression partielle du gaz "i" dans la phase gazeuse égale au produit de la pression totale de la phase gazeuse par la fraction représentative de la composition volumique (ou molaire).

H_i : Constante de Henry du gaz "i". Cette "constante" est fonction de la température et présente un maximum (qui correspond au minimum de solubilité) qui est fonction du gaz.

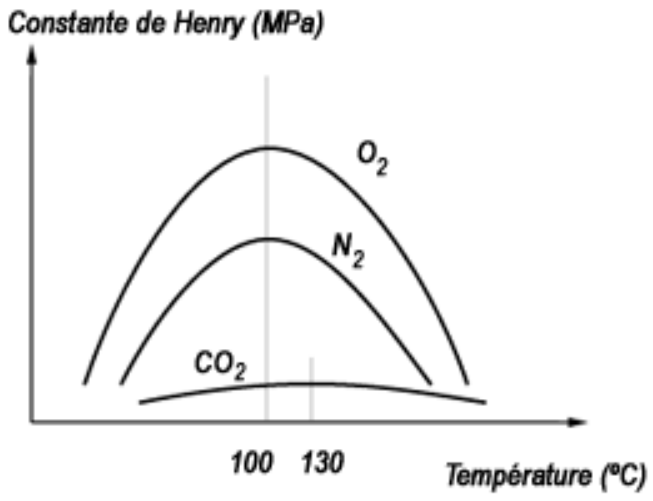


Figure 3: constante de Henry pour l'O2, l'N2 et le CO2

De la même façon, un gaz peut se dissoudre (faiblement) dans un solide (métal…). C'est le phénomène d'absorption. Le processus inverse s'appelle la désorption.

C'est pourquoi, dans les méthodes de stérilisation par oxyde d'éthylène, il est nécessaire de réaliser, avant emballage des dispositifs stériles, une désorption des molécules de ce gaz dissoutes dans les solides. Une faible concentration présente sur le dispositif médical peut occasionner des gènes respiratoires, des irritations des yeux et du nez, des nausées…

3.4 Classification des gaz selon leur état physique

- Les gaz comprimés

Ce sont des gaz pour lesquels la température critique est inférieure à la température normale. Leur transport et stockage se fait généralement à une pression de 200 bars pour les gaz à usage médical.

- Les gaz dissous

Cet état est utilisé pour les gaz particulièrement instables dont le stockage ne peut être réalisé que par dissolution dans un solvant approprié. La bouteille est en général garnie d'une matière poreuse destinée à retenir le solvant (acétylène)

- Les gaz liquéfiés sous pression

Ce sont des gaz pour lesquels la température critique est supérieure à la température normale : leur compression les font passer à l'état liquide. Ils sont stockés et transportés sous pression de vapeur saturante (ex : protoxyde d'azote).
Ils peuvent aussi être stockés à -20°C sous 20 bars de pression dans des récipients isolés dont la température est maintenue par un groupe frigorifique. Cela a pour conséquence une diminution de la pression de service du réservoir et donc de la pression d'épreuve : c'est une solution économique.

- Les gaz cryogéniques

Ce sont des gaz liquéfiés à basse température. Ils sont stockés et transportés dans des réservoirs limitant au maximum les rentrées de chaleur. (ex : hélium, azote ou oxygène)

3.5 Réaction chimique : la combustion

La combustion est une réaction chimique exothermique (c'est-à-dire accompagnée d'une production d'énergie sous forme de chaleur).

La réaction chimique de combustion ne peut se produire que si l'on réunit trois éléments : un combustible, un comburant, une énergie d'activation en proportion suffisante. On représente de façon symbolique cette association par le triangle du feu représenté ci-dessous :

Le combustible peut être un gaz, un liquide ou un solide ou un mélange de différents corps organiques.

Le comburant est la plupart du temps l'air ambiant, et plus particulièrement de l'un de ses composants principaux, l'oxygène. En effet, en privant un feu d'air, on l'éteint.

L'énergie d'activation permet de déclencher la réaction. La production de chaleur permet à cette réaction de s'auto-entretenir dans la plupart des cas, voire de s'amplifier en une réaction en chaîne.

Pour éteindre une réaction de combustion, il faut supprimer un des trois éléments du triangle du feu.

4. La production des gaz à usage médical: une étape essentielle évaluée par les autorités compétentes garantissant la conformité avec les normes en vigueur en matière de sécurité, qualité et efficacité

4.1 Principes et généralités

La fabrication des gaz à usage médical est encadrée par plusieurs référentiels. Elle doit en particulier respecter les exigences de base des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de ses annexes applicables ainsi que les monographies de la pharmacopée européenne.

En effet, le guide des BPF régule l'ensemble des processus de fabrication des médicaments. C'est un référentiel réglementaire opposable lors des inspections des établissements pharmaceutiques par leurs autorités de tutelle.

Ce guide a été établi par la Commission européenne (Direction Générale Entreprise et Industrie) dans le cadre du développement des "démarches qualité" et est issu de la traduction française de Good Manufacturing Practices (GMP). Il a pour objectif ultime de garantir la sécurité du patient.

Le suivi scrupuleux des BPF par tout établissement pharmaceutique est imposé par les textes de loi :

Tout d'abord, la directive 2001/83/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001 institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Celle-ci a été modifiée par la directive 2004/27/CE du Parlement et du Conseil du 31 mars 2004.

Par ailleurs, la directive européenne 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établie les principes et lignes directrices de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain.

Cette directive européenne a ensuite été appliquée en France par les articles 4 à 9 de l'ordonnance n° 2005-1087 du 1er septembre 2005 relative aux établissements publics nationaux à caractère sanitaire ont octroyé certaines compétences à l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).

Elle est en effet chargée de l'application des lois et règlements relatifs à la fabrication des médicaments à usage humain mais est aussi compétente en matière d'élaboration des bonnes pratiques au niveau national.

Le code de la santé publique, et notamment l'article L.5121-5 est lui aussi applicable à la fabrication des gaz à usage médical. Il spécifie entre autre, que « la préparation, l'importation et la distribution de médicament doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêtés du ministre chargé de la santé ».

Enfin, la Pharmacopée européenne est une institution du Conseil de l'Europe élaborée par la DEQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament & des Soins de Santé).

Elle a pour but de garantir la qualité des médicaments de façon uniforme sur le territoire européen.

C’est une référence essentielle dans l’évaluation des données relatives à la qualité dans les dossiers d’autorisation de mise sur le marché[2] nationaux et européens des médicaments auxquels se réfèrent toujours les directives communautaires révisées (directives 2001/83/CE, 2003/63/CE et 2004/27/CE pour les médicaments à usage humain).

C’est l’outil scientifique de standardisation et de santé publique avec une valeur juridique opposable. Toutefois, des exceptions existent lorsque l’établissement pharmaceutique démontre l’efficacité d’une autre méthode validée.

Dans ce chapitre, nous verrons successivement, les exigences concernant les locaux et matériels puis la production et le contrôle des gaz à usage médical et enfin, les compétences du personnel ainsi que les règles de sécurité des travailleurs. Les différents points des BPF et leurs applications aux gaz médicaux seront détaillés.

[2] Autorisation de mise sur le marché ou AMM est l'accord donné à un médicament pour être commercialisé. Cette notion sera développée dans la partie III : aspect réglementaire

4.2 Spécification des BPF concernant les locaux et le matériel

4.2.1. Locaux

Les locaux doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées pour éviter tout croisement des flux.

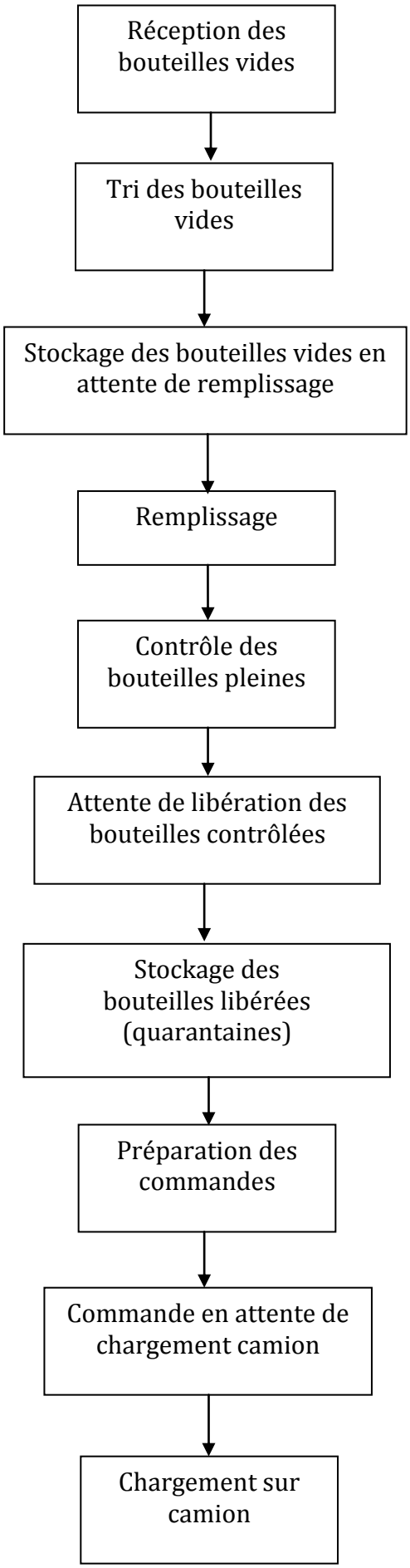
La spécificité de l'arrangement de ces locaux pour les usines d'emplissage de gaz médical est due à l'obligation de récupération et de traitement des emballages avant réutilisation. Ils doivent par ailleurs respecter les niveaux de propreté requise et fournir l'espace suffisant pour la fabrication, le test et des opérations de stockage pour éviter tout risque de confusion.

Ils doivent être conçus de façon à:

- Séparer les secteurs pour des gaz différents;
- Identifier clairement et séparer les conditionnements aux différentes étapes de production (par exemple : trie, attente, remplissage, quarantaine…) ;
- Eviter tout vol de produit. (Cf. Annexe 1 : Sécurisation des locaux).

Des panneaux, des étiquettes ou d'autres moyens appropriés peuvent être utilisés pour délimiter les espaces.

Généralement, les zones de production se schématisent de la façon suivante :


Réception des bouteilles vides
Tri des bouteilles vides
Stockage des bouteilles vides en attente de remplissage
Remplissage
Contrôle des bouteilles pleines
Attente de libération des bouteilles contrôlées
Stockage des bouteilles libérées (quarantaines)
Préparation des commandes
Commande en attente de chargement camion
Chargement sur camion

Les bouteilles de gaz doivent être **stockées sous abri** et ne doivent pas être soumises à des températures extrêmes (température inférieure à 50°C). Les zones de stockage doivent être propres, sèches, bien ventilées et dépourvues de matières inflammables, afin que les bouteilles restent propres jusqu'à leur utilisation.

En effet, les locaux de production doivent être entièrement couverts pour éviter toute **dégradation des bouteilles** (rouille, mousse…) et **des étiquettes**. Il faut noter que les bouteilles de gaz médicaux vont directement dans les blocs opératoires ou autres salles propres et ne doivent en aucun cas affecter la sécurité du patient !

Figure 5: Bouteilles à l'abri des intempéries

Figure 4: Bouteilles détériorées stockées à l'extérieur

Selon la recommandation de l'AFSSaPS de janvier 2010 sur la traçabilité des bouteilles de gaz médicaux, le niveau de contamination particulaire des locaux devra être déterminé par une analyse de risque pour chaque étape de fabrication, d'assemblage et de maintenance des bouteilles et de leurs robinet à manodétendeur intégré (RDI) (Cf. Annexe 2 : Robinet à manodétendeur intégré), la contamination particulaire étant plus sensible pour toutes les opérations touchant à la partie haute pression du RDI et constituant un facteur de risque important pour le déclenchement d'un coup de feu.

Pour une question de sécurité, le sol du lieu de stockage et de l'aire de dépotage des comburants ou oxydants doit être bétonné (proscrire l'asphalte et tout autre revêtement combustible).

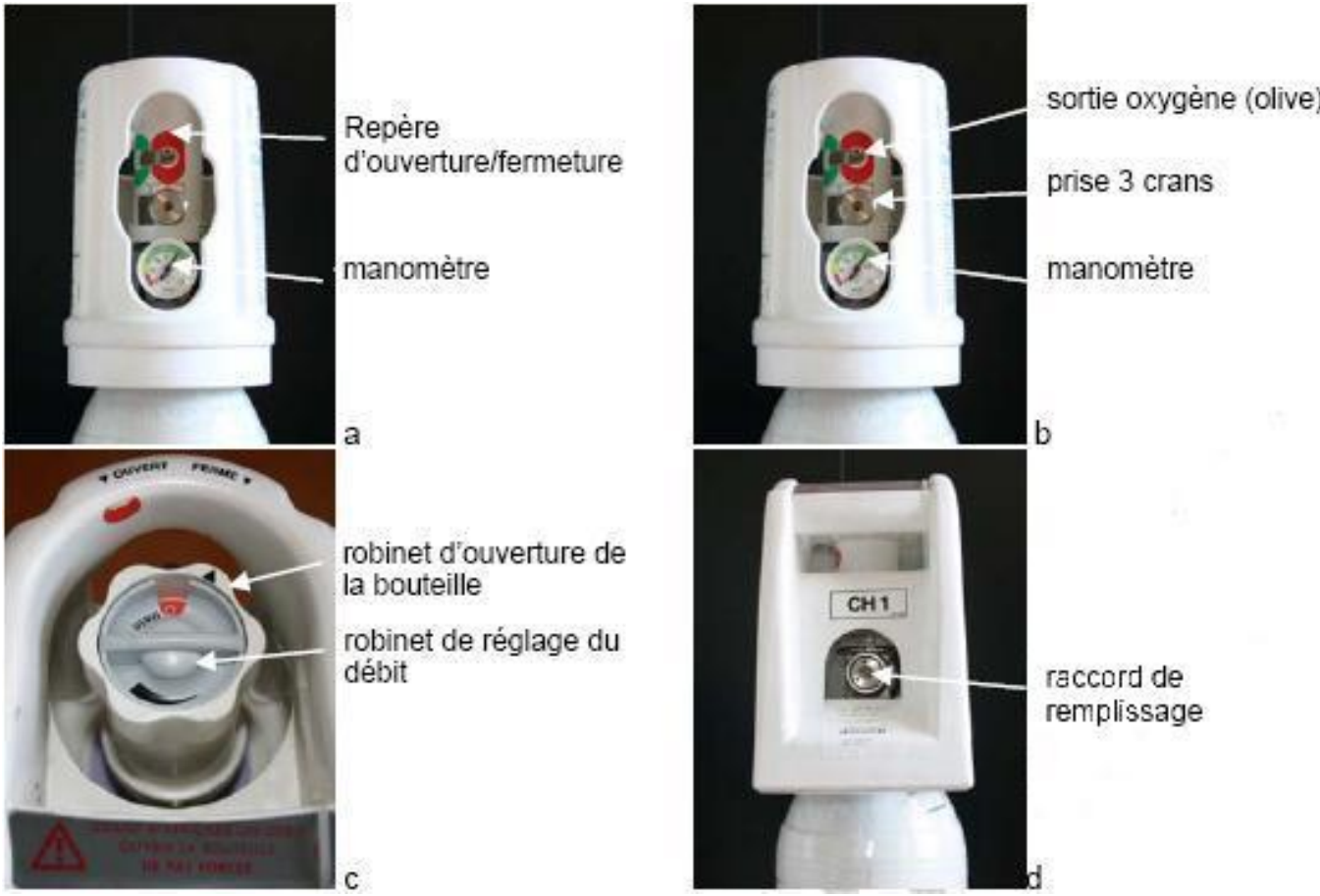
4.2.2 Le matériel

a) Les conditionnements

Il existe différents types d'emballages pour conserver les gaz. Ceux-ci sont appropriés à la nature du fluide, à son degré de pureté, à l'utilisation et à la consommation de l'établissement :

La bouteille est l'élément essentiel de conservation de la qualité d'un gaz dans le temps. Mobile et réutilisable, la bouteille est la réponse aux besoins de gaz limités et discontinus ;

Les éléments du chapeau d'une bouteille de gaz sont détaillés ci-dessous :



<u>Figure 6</u>: éléments du chapeau d'une bouteille de gaz

Dans le domaine médical, elle peut être en aluminium pour les gaz comprimés à 200 bars ou en acier forgé d'une seule pièce dont l'épaisseur varie suivant les capacités et la pression du fluide pour les « gaz comprimés ou liquéfiés sous pression de 60 à 300 bars »

<u>Les cadres de bouteilles</u> sont conçus pour des besoins en gaz plus importants, le cadre offre une capacité équivalente de plusieurs bouteilles de 50 litres (9, 11,12...jusqu'à 27). Ces bouteilles sont reliées les unes aux autres par les lyres rigides. Les cadres dont la manutention s'effectue par grue ou transpalette sont généralement branchés sur une centrale.

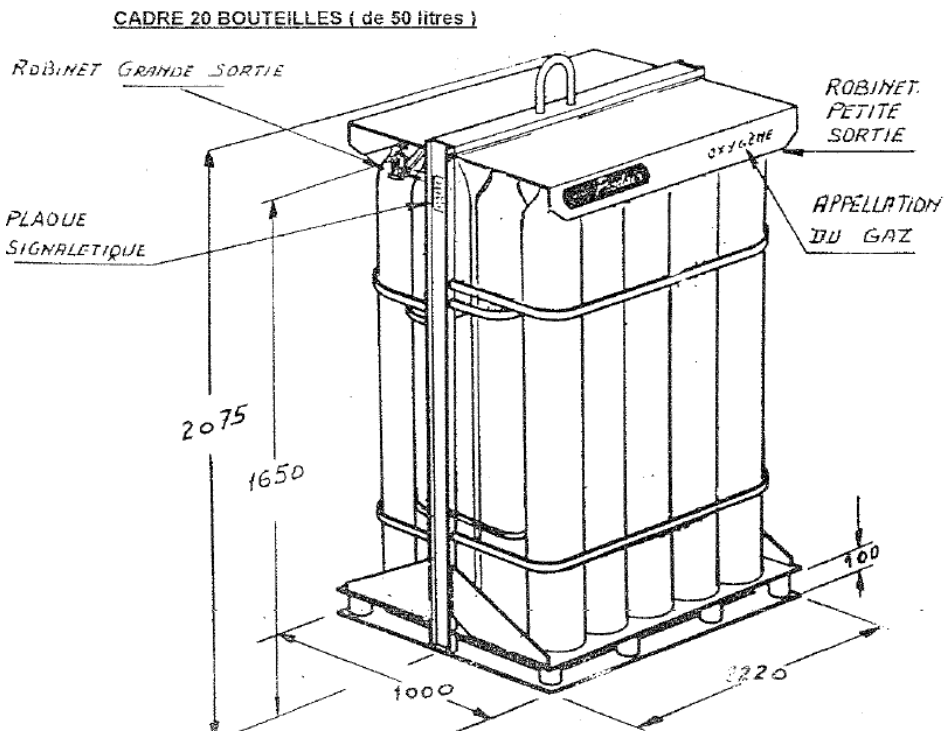


Figure 7: Cadre 20 bouteilles

Les camions - citernes sont des réserves de gaz liquéfié de taille variable. Ces containers sont isolés de façon à maintenir une température et une pression compatibles avec les propriétés physiques du produit.
A titre d'information, l'évaporation par réchauffement naturel n'excède pas 5% par jour.

Les réservoirs fixes de stockage de fluide cryogénique sont des contenants de grande capacité destinés à stocker à basse température des gaz liquéfiés. Particulièrement bien isolés thermiquement, ils sont conçus pour conserver à long terme la qualité du fluide et pour être remplis par transfert en phase liquide à partir d'un autre réservoir (camion citerne).

Figure 8: Réservoirs cryogéniques et camion citerne

Le réservoir est composé d'une double paroi d'acier, l'espace entre les paroies étant remplis de perlite, un isolant de chaleur. L'isolation est ensuite complétée en créant un vide dans l'espace entre les murs.

Par ailleurs, le réservoir est équipé d'un tuyau en hauteur en contact avec la phase supérieure du produit (gazeuse). Lorsque la pression augmente à l'intérieur du réservoir sous l'effet de la chaleur extérieure, le tuyau libère du gaz liquide de la phase inférieur pour condenser l'excès de gaz dans la phase haute. La pression diminue ainsi.

Le réservoir est équipé d'un système de valves et de régulateur pour garder les paramètres de pression et température. Ces conditions doivent être maintenues quelques soient les circonstances, à savoir :

- Changement de conditions externes de température,
- Livraison de matière première par camion-citerne,
- Retraite de produit pour le remplissage de gaz dans les bouteilles

<u>Les évaporateurs ou réservoirs mobiles de stockage de fluide cryogénique</u> sont des réservoirs principalement utilisés pour l'oxygénothérapie à domicile. Ils sont isolés sous vide et utilisés pour stocker à basse température des gaz liquéfiés destinés à être employés soit en phase gazeuse, soit en phase liquide. (Cf. **Annexe 3** : Minivrac)

<u>Figure 9:</u> Minivrac Air Products

La réglementation des BPF précise que les bouteilles, les citernes et les valves doivent se conformer aux spécifications techniques du cahier des charges et de l'AMM et être dédiées à un gaz ou à un mélange de gaz.

De plus, les sorties de robinet doivent être munies après remplissage d'un système de garantie d'inviolabilité pour garantir au consommateur que le produit n'a pas été ouvert avant utilisation.

Par ailleurs, il est préférable que les bouteilles soient adaptées avec des valves de conservation de pression minimale avec le mécanisme de non-retour pour fournir une protection contre toute contamination. Ce sont des vannes avec un système interne permettant le passage du gaz uniquement de l'extérieur vers l'intérieur de la bouteille (Cf. **Annexe 4** : Valve anti retour)

b) Les rampes de remplissage

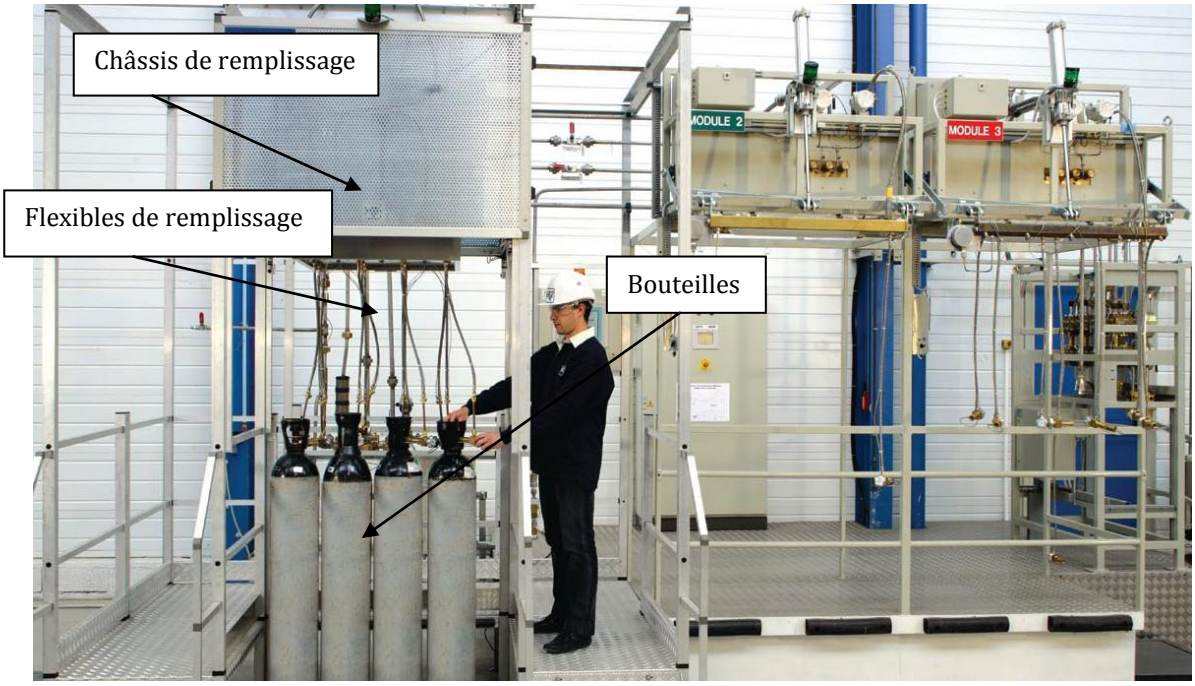


Figure 10: photo d'une rampe de remplissage Cryostar®

Afin d'éviter tout risque de contamination croisée ou d'erreur dans la qualité du gaz rempli lors du remplissage des cylindres, les canalisations transportant les différents gaz ne doivent pas être reliées entre elles. (Cf. **Annexe 5** : Rampe de remplissage)

Les rampes de remplissage sont équipées de raccords qui s'adaptent uniquement aux robinets des récipients contenant le gaz ou le mélange de gaz donné, de sorte que seuls des récipients appropriés puissent être raccordés à la rampe de remplissage (les raccords peuvent être soumis à une norme internationale ou nationale).

Lorsque des connexions entre différents gaz sont nécessaires à la production d'un mélange (l'air reconstitué par exemple), la qualification

doit assurer qu'il n'y ait aucun risque de contamination entre les différents gaz.

Le remplissage des gaz à usage médical est effectué dans un environnement hermétiquement fermé: le gaz passe du réservoir de stockage aux bouteilles par des tuyaux sans qu'il n'y ait contact avec l'air. Par conséquent, le risque de contamination environnementale du produit est minimal.

Cependant, les risques de contamination croisée avec d'autres gaz peuvent apparaitre. Pour palier ce risque, les lignes de transfert doivent être équipées de valves anti-retour et il est impératif de purger l'ensemble de l'installation (les connecteurs et les flexibles) avec les gaz correspondant avant l'utilisation.

Un système commun fournissant le gaz aux réseaux de gaz médicinaux et non-médicinaux est acceptable uniquement si une méthode validée permet de prévenir tout reflux dans la canalisation alimentant la zone de remplissage des gaz à usage non médical, afin d'empêcher toute contamination des gaz à usage médical.

Des exceptions peuvent être envisageables à condition que la qualité du gaz utilisé à des fins non médicales soit au moins égale à celle du gaz à usage médical et que les principes des BPF soient respectés.

c) La qualification du matériel

En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de **démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques** de leurs opérations spécifiques.

Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés.

Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation.

- Planification de la validation

Toutes les activités de validation doivent être planifiées et documentées dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents.

Le PDV doit comporter les éléments suivants :

- Politique de validation ;
- Structure organisationnelle des activités de validation ;
- Relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;
- Format de la documentation : format à utiliser pour les protocoles et les rapports ;
- Planification et programmation ;
- Maîtrise des changements ;
- Référence aux documents existants.

- Les étapes de la qualification

L'AFSSaPS impose que tout gaz à usage médical soit produit avec des appareils qualifiés selon les exigences de la pharmacopée européenne.

Pour cela, 4 étapes de qualification doivent être menées :

- **Qualification de la conception** (ou qualification du design QD): cette première étape détaille la revue de conception permettant de prouver la prise en compte de la réglementation et des bonnes pratiques d'ingénierie dans le domaine du médicament.

- **Qualification des installations** (QI): vérification, preuves à l'appui, qu'au moment de l'installation, le matériel ou les systèmes en relation avec le matériel sont conformes aux recommandations du fabricant, ainsi qu'aux spécifications techniques établies (conception et système).

- **Qualification opérationnelle** (QO) : Ce document décrit les informations requises pour établir, preuves à l'appui, que tous les éléments d'un système ou tout matériel fonctionnent bien comme prévu.

- **Qualification de Performance** (QP) : Ce document décrit la ou les méthodes utilisées pour démontrer qu'un système ou qu'un élément donne uniformément les résultats requis et répond aux normes spécifiques lors d'une utilisation habituelle et, le cas échéant, dans les situations les plus défavorables.

d) Maintenance du matériel

Il existe deux types de maintenance :

1. Maintenance préventive

Elle est exécutée à des intervalles prédéterminés ou selon des critères précis et destinée à faire tendre vers zéro la probabilité de défaillance ou la dégradation du fonctionnement de l'équipement.

Il est nécessaire de préciser que ce type de maintenance tend à disparaître : la majorité des explosions sont survenues à ce jour avec des robinets ayant subi une maintenance préventive. L'Afssaps et les fabricants convergent pour considérer que cette opération reste un facteur de risque élevé de contamination particulaire. Les fabricants préfèrent valider progressivement une durée de vie du robinet plus importante. Il faut souligner l'importance de cette validation qui entre dans le cadre d'une modification substantielle.

Lors des opérations de maintenance, les cylindres doivent être soumis à une inspection visuelle interne avant l'ajustement de la valve, pour s'assurer qu'ils ne sont pas contaminés par l'eau ou d'autres polluants.

Cela doit être fait après tout test de la pression hydrostatique mais aussi lorsque la valve est enlevée ou remplacée. Après ces tests la valve devrait être gardée fermée pour empêcher n'importe quelle contamination d'entrer dans le cylindre.

Pour les réseaux de remplissage et des réservoirs fixes .La vérification de l'absence de contaminants doit être effectuée préalablement à la mise en service de la ligne et à intervalles prédéterminés. Des enregistrements doivent être conservés.

Les récipients cryogéniques conservés par les clients (réservoirs hospitaliers par exemple) doivent être régulièrement contrôlés en vue de confirmer la conformité de leur contenu aux exigences de la pharmacopée.

Figure 11: Réservoir hospitalier - document Air Products

2. Maintenance corrective

Elle est exécutée après détection d'une panne et destinée à remettre le matériel dans un état dans lequel il peut accomplir la fonction initiale.

La maintenance corrective et les opérations de réparation des cylindres, des valves et des citernes mobiles sont sous la responsabilité du fabricant des gaz médicinaux. Si ces opérations sont sous traitées, elles doivent seulement être effectuées par des sous-traitants approuvés et des contrats incluant des accords techniques doivent être établis. Les sous-traitants doivent être audités pour s'assurer de leur conformité aux normes en vigueur.

En ce qui concerne, le réseau de remplissage et les réservoirs fixes, le nettoyage et la purge du matériel de remplissage et des canalisations se déroulent selon des procédures écrites. Cela est particulièrement important après des opérations de maintenance ou après rupture de l'intégrité du système.

4.3 Les étapes de production

4.3.1. Le gaz vrac

L'article L.5138-2 du code de la santé publique ou CSP définit les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) comme étant les éléments constitutifs du médicament, à savoir : la ou les substances, le ou les excipients, et les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme.

La décision du 6 juillet 2007 et son annexe intègrent en droit national, conformément à l'article L.5138-3 du code de la santé publique tel qu'issu de la loi N° 2007-248 du 26 février 2007, les dispositions de la partie II du guide européen des bonnes pratiques de fabrication intitulée « Exigences fondamentales pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments ». Le texte européen, lui-même issu de guide ICH Q7, a été élaboré par la conférence internationale d'harmonisation (ICH).

Ces dispositions établissent les principes et lignes directrices des BPF applicables aux substances actives utilisées pour la fabrication des médicaments à usage humain.

Ces gaz peuvent être considérés comme des principes actifs pharmaceutiques ou comme des produits pharmaceutiques en vrac, selon la décision de l'autorité nationale compétente.

Ces substances actives peuvent être obtenues par différents moyens : distillation des gaz de l'air, synthèse chimiques ou encore par extraction.

a) Obtention d'oxygène, d'azote et d'argon par distillation de l'air

Ce process industriel est basé sur un phénomène physique : la différence de température de liquéfaction des différents constituants. Cette liquéfaction des mélanges gazeux permet d'obtenir leur séparation par distillation fractionnée.

La liquéfaction d'un gaz nécessite son refroidissement à de très faibles températures, très largement inférieures au point critique (-196°C pour l'azote, -183°C pour l'oxygène, - 186°C pour l'argon). Celle- ci est assurée en utilisant les propriétés physiques applicables à tous gaz : compression-détente. Cette opération est très consommatrice d'énergie électrique : une usine consomme en moyenne autant qu'une ville de 30 000 habitants

Les premières étapes sont des étapes de purification soit par filtration physique pour retirer les particules solides (poussières) soit par tamis moléculaire pour supprimer l'ensemble des polluants chimiques et organiques (hydrocarbures, composés organiques volatiles, etc.).

L'air est ensuite liquéfié par compression/détente et la séparation de ses composants est réalisée sur deux colonnes de distillation cryogénique haute et basse pression.

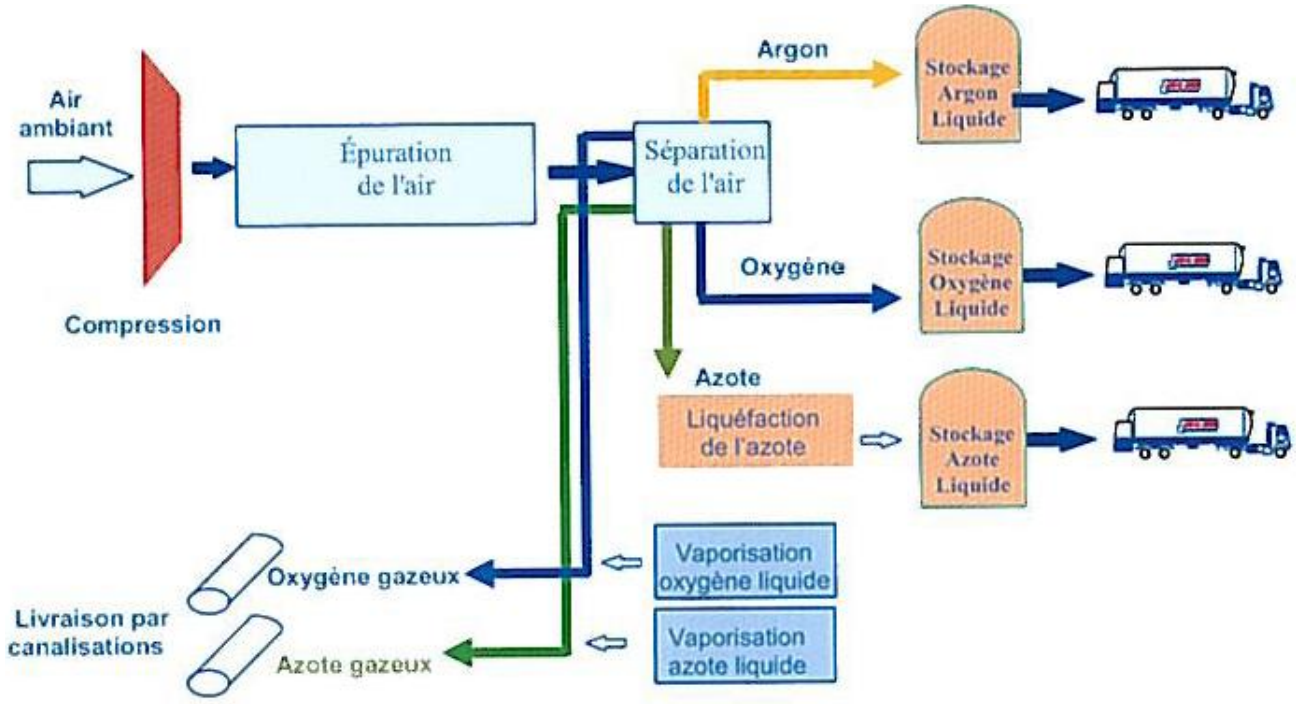


Figure 12: Schéma de process d'obtention d'oxygène, d'argon et d'azote

Le processus est entièrement automatisé et fonctionne en continu 24/24h et les étapes de séparation et de purification sont validées en termes d'efficacité et contrôlées en s'appuyant sur les résultats de la validation.

b) Obtention des gaz à usage médical par synthèse chimique

En ce qui concerne les gaz médicinaux, le protoxyde d'azote est obtenu en chauffant du nitrate d'ammonium à 250°C dans du phosphate d'ammonium. Le protoxyde d'azote obtenu est ensuite condensé et réfrigéré avant purification. Enfin, le gaz est compressé, séché et stocké.

$$NH4NO3 \longrightarrow 2\ H2O + N2O$$

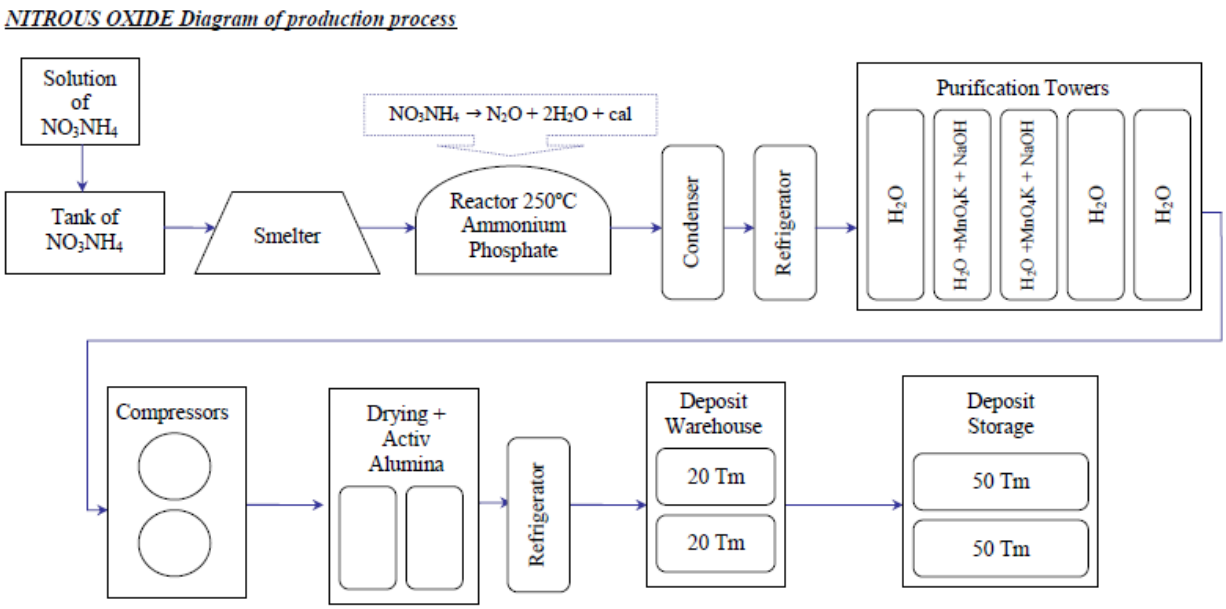


Figure 13: synthèse du protoxyde d'azote

La synthèse industrielle de monoxyde d'azote consiste, qu'en a elle, en l'oxydation de l'ammoniac par l'oxygène de l'air en présence de mousse de platine vers 750 à 900 °C.

Les gaz pour endotamponnades ophtalmiques (SF6, C2F6, C3F8) sont aussi synthétisés chimiquement mais ne seront pas développés ici.

c) Obtention de l'hélium par extraction à partir de gaz naturel

L'hélium est extrait par distillation fractionnée du gaz naturel, qui peut en contenir au maximum 4%.

Comme l'hélium a un point d'ébullition le plus bas de tous les composants chimiques existants (- 269°C soit - 4°C par rapport au 0 absolu), le procédé de compression-détente est poussé à ses limites en terme de pression température.

De part ses propriétés physiques, la purification se fait d'elle-même par solidification de l'ensemble des autres composés. Finalement, l'hélium obtenu est liquide.

d) Obtention du dioxyde de carbone par extraction des rejets de la pollution atmosphérique

Différents procédés sont utilisés industriellement pour extraire le dioxyde de carbone de la pollution atmosphérique.

La postcombustion est la méthode la mieux maîtrisée mais aussi la plus coûteuse. Elle consiste à séparer le dioxyde de carbone, contenu dans les fumées de combustion, des émissions primaires chargées principalement de l'azote et de résiduel d'oxygène et contenant des concentrations de CO_2 comprises entre 3 et 15 %. Elle est appliquée le plus souvent aux installations industrielles déjà existantes ou récentes.

Après extraction, différentes techniques de séparation sont utilisées :

1. L'absorption : le principe repose sur le transfert, plus ou moins sélectif, d'un gaz dans une phase liquide. En particulier, le piégeage par absorption dans un solvant organique basique (monoéthylamine, MEA) pourrait être utilisé dans les centrales récentes à charbon pulvérisé ou dans les centrales au gaz naturel à cycle combiné.

2. L’adsorption : Le transfert et l'interaction d'une molécule et d'une surface solide est un phénomène connu sous le nom d'adsorption et exploité industriellement depuis longtemps pour traiter les émissions gazeuses

3. Le cryocondensation : la condensation repose sur le principe simple des équilibres liquide-vapeur : la pression de vapeur saturante diminue quand la température s'abaisse. Lorsque la pression partielle devient supérieure à cette pression de vapeur saturante on obtient un changement de phase (gaz-liquide ou gaz-solide)

4. La séparation membranaire : En raison de leur porosité intrinsèque, ces membranes (métalliques ou en céramiques) laissent passer les molécules gazeuses d'une certaine taille seulement CO (dioxyde de carbone) CO (dioxyde de carbone). Ainsi, elles jouent le rôle de tamis moléculaire pour séparer le CO_2 des autres molécules de taille supérieure. En général, les fumées sont concentrées à pression atmosphérique dans un volume muni d'une membrane de séparation. Le CO_2 est récupéré dans le perméat.

Les processus correspondant à ces méthodes de fabrication de substances actives et dispositifs médicaux doivent observer les exigences de base des BPF.

Cependant trois exceptions ont été prises en compte:

- Les exigences concernant le matériel de départ pour substances actives (Partie II Chapitre 7 des BPF) ne sont pas applicables à la production par séparation de l'air. Le fabricant doit toutefois s'assurer que la qualité de l'air ambiant est appropriée pour ce processus de fabrication et qu'aucuns changements de la qualité de l'air n'affectent la qualité de la substance active;

- Les exigences quant aux études de stabilité en cours (Partie II chapitre 11.5 des BPF), sont utilisées pour confirmer des conditions de stockage et des dates de péremption et de réépreuve (la Partie II chapitre 11.6 des BPF). Celles-ci ne s'appliquent pas dans le cas où des études de stabilité initiales ont été remplacées par des données bibliographiques (cf. Note for guidance CPMP/QWP/1719/00);

- Les exigences concernant les échantillons de réserve (la Partie II chapitre 11.7 des BPF) ne s'appliquent pas aux substances actives des gaz, sauf indication contraire.

4.3.2 Gaz conditionné

L'opération de conditionnement du gaz se limite au transfert du produit liquide ou gazeux du réservoir fixe au cylindre ou minivrac.
Le conditionnement (dans ce cas, cylindre ou minivrac) est réutilisable c'est pourquoi l'étape de tri des bouteilles est primordiale.

a) Tri des bouteilles vides

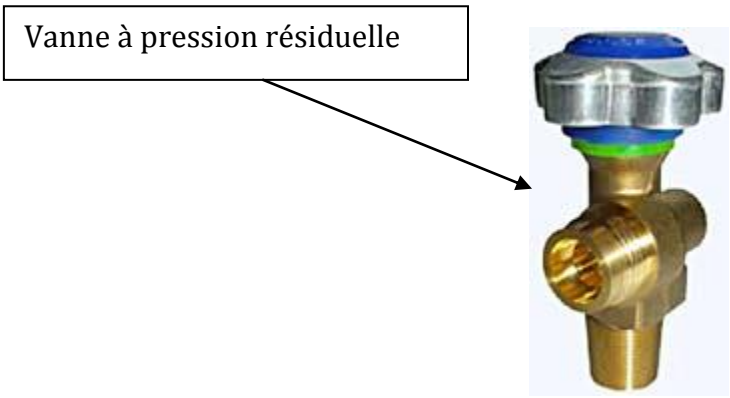
De retour des clients, les cylindres doivent être vérifiés, préparés, remplis et stockés dans des secteurs séparant les gaz non-médicinaux des gaz médicinaux.

Dans un premier temps, les bouteilles sont réceptionnées à l'entrée du bâtiment pour être ensuite triées avant de passer en zone de remplissage.

Pour répondre aux exigences des BPF, les vérifications à effectuer avant le remplissage sont les suivantes :

1. Contrôle de la <u>pression résiduelle</u> (> 3 à 5 bars) :

Pour certaines bouteilles, il existe des robinets équipés d'un système anti-retour maintenant une pression définie (environ 3 à 5 bars au-dessus de la pression atmosphérique) en vue d'éviter toute contamination lors de l'utilisation.



Dans le cas où le cylindre est adapté avec une vanne à pression résiduelle (RPV), et qu'il n'y a pas de signal indiquant une pression résiduelle positive, le fonctionnement correct de la vanne doit être vérifié ou envoyé en maintenance si elle est défectueuse.

Par contre, lorsque le cylindre n'est pas équipé de RPV et qu'il n'y a pas de signal indiquant une pression résiduelle positive, une inspection visuelle suivie par une méthode validée de nettoyage doit être effectuée pour garantir la non contamination de la bouteille.

2. Vérification de la date de réépreuve des vannes : c'est la date à laquelle la vanne doit être envoyée en maintenance.

3. Rangement des bouteilles de côté sans pression résiduelle en vue de les soumettre à des opérations supplémentaires afin de s'assurer qu'elles ne sont pas contaminées par de l'eau ou d'autres contaminants. Dans ce cas, un nettoyage peut être effectué selon des méthodes validées ou à un examen visuel, selon ce qui est justifié ;

4. Retrait des étiquettes de lot et autres étiquettes endommagées (c'est-à-dire mal ou non lisibles);

La protection du consommateur est fondée principalement sur une information objective du produit, y compris les mises en garde. L'utilisateur doit être renseigné sur l'usage du produit, ainsi que sur les risques potentiels. Sur l'emballage extérieur et le conditionnement primaire, l'étiquetage doit donc présenter les mentions suivantes :

- le nom du produit ;
- composition en substance active ;
- liste des excipients qui ont un effet notoire ;
- forme pharmaceutique et contenu ;
- mode et voie d'administration ;
- mise en garde spéciale indiquant que le médicament doit être conserve hors de la portée et de la vue des enfants ;
- autres mises en garde si nécessaire ;
- date de péremption ;
- conditions de stockage particulières ;
- précautions particulières d'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets provenant de ces médicaments s'il y a lieu ;
- nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ;
- numéro d'AMM et numéro de lot ;
- conditions de prescription et de délivrance ;
- indications d'utilisation ;
- pictogramme devant figurer sur l'emballage extérieur ou en l'absence d'emballage extérieur, sur le conditionnement primaire.

5. Examen de <u>l'aspect extérieur</u> de chaque robinet et bouteille afin de repérer les bosselures, les brûlures dues à l'arc de soudage, les débris et autres dommages, ainsi que la présence de graisse ou d'huile. Les bouteilles doivent être nettoyées, contrôlées et entretenues de manière appropriée ;

6. Vérifier du raccord du robinet de chaque bouteille ou récipient cryogénique, il doit être du type approprié pour le gaz à usage médical concerné ;

7. Vérification que chaque bouteille réponde toujours aux exigences de la réglementation nationale ou internationale en contrôlant la date de la dernière épreuve hydraulique, ou test équivalent.

L'épreuve hydraulique est le contrôle effectué à des fins de sécurité conformément aux règles nationales ou internationales en vue de s'assurer de la résistance des bouteilles ou des réservoirs aux fortes pressions : tous les dix ans, les cylindres sont remplis d'eau à 400 bars de pression par une pompe hydraulique. La bouteille doit alors être parfaitement étanche. Un expert d'un organisme certifié doit être présent pendant l'épreuve pour garantir de la conformité de la bouteille.

L'eau utilisée pour évaluer la pression hydrostatique effectuée sur les cylindres lors d'opérations de maintenance doit être au moins de qualité équivalente à celle de l'eau buvable.

8. vérification de la couleur appropriée de chaque récipient en application de la norme européenne NF EN 1089-3. (Cf. **Annexe 6** : Couleur d'ogive des bouteilles à gaz)

b) Remplissage des bouteilles

Le remplissage des bouteilles de produits sous forme gazeux se fait donc par pression. D'après les lois physiques des gaz (cf. introduction), la quantité de gaz stockée dans la bouteille est proportionnelle à la pression appliquée au gaz.

A la différence, le remplissage des bouteilles de gaz liquéfié sous leur tension de vapeur se mesure par poids sur une balance calibrée car la pression est constante dans la bouteille.

- Le gaz sous forme gazeuse

Pour se conformer aux exigences des BPF, les bouteilles doivent être préparées de la manière suivante :

1. Trie des emballages pris en zone d'attente de remplissage ;
2. Connexion des flexibles aux stations de remplissage ;
3. Impression et pose des étiquettes de lot sur chaque bouteille ;
4. Ouverture des robinets et vannes sur les bouteilles et sur les racks ;
5. Démarrage l'automate par l'opérateur:

- Vide de toute la tuyauterie par purge pour débarrasser les bouteilles du produit restant ;
- Vide appliqué pour atteindre une pression absolue résiduelle inférieure à 150 mbars pour les bouteilles munies de robinets à pression résiduelle positive (RPV) lorsque la pression est positive (l'alternative aux vannes RPV consiste à effectuer une analyse complète du gaz résiduel de chaque récipient individuel) ;
- Rinçage réalisé avec une pression supérieure à 7 bars ;

- Remplissage amorcé pour atteindre une pression de 200 bar +/- 5% à 15°C dans la bouteille ;

- Fermeture des robinets et purge de la tuyauterie ;

- Déconnection des cylindres ;

- Stockage en zone de quarantaine et attente d'analyse et de libération pharmaceutique.

Pour les gaz comprimés, le niveau d'impureté théorique maximal doit être de 500 ppm v/v pour une pression de remplissage de 200 bars (et valeurs équivalentes pour d'autres pressions de remplissage).

Plusieurs industries de gaz médical utilisent d'autre procédé de remplissage lorsque leurs procédés ont été validés, décrits dans les dossiers d'AMM et acceptés par les autorités de santé.

La société Air Products a, par exemple, démontré qu'un remplissage avec deux étapes de vide à pression inférieure à 600 mbars séparées par un rinçage supérieur à 6 bars respectait les exigences et obtenait un niveau d'impureté maximal inférieur à 500 ppm v/v.

- Le gaz sous forme liquide

Comme pour tous les gaz et tous les process de fabrication, le remplissage des gaz liquéfié doit être validé. Ces gaz ne se liquéfient que sous leur tension de vapeur or, la première partie des process de remplissage (vide rinçage vide) se faisant à des pressions très inférieurs à ces tensions de vapeur, les paramètres pris en compte pour les autres gaz sont aussi applicables.

Cependant, la fin du process de remplissage, ne peut se faire que par pesé, la pression à l'intérieur de la bouteille restant constante une fois la pression de vapeur atteinte. Ceci implique un remplissage emballage par emballage.

La notion de lot, dans ce cadre, est définie comme l'ensemble des bouteilles étant remplies par une même équipe avec le même lot de matière première.

5. Les contrôles

5.1 Contrôle du gaz vrac

Le niveau de qualité et d'impureté du gaz doit être contrôlé en continu au cours de sa production. Ceci est une exigence de la production, en effet, lorsque les valeurs dépassent les valeurs cibles de qualité, le système de production risque d'être endommagé.

Les résultats de ce contrôle doivent être archivés pour permettre une évaluation de la tendance. La définition du lot doit être documentée et rapportée à l'analyse du gaz en vrac.

Différents paramètres (température…) sont surveillés en continu dans une salle de contrôle généralement située près de la zone de production. Ces paramètres doivent respecter des intervalles de valeurs prédéfinies.

La maintenance et le remplacement de certains matériels, tels les filtres de purification, doivent se fonder sur les résultats du contrôle et de la validation (le taux d'encrassement du filtre, par exemple).

Il est important de noter que le seul risque de contamination du produit à lieu au moment de ces transferts.
C'est pourquoi, toutes les opérations de transfert de gaz liquéfié depuis le premier réservoir de stockage, ainsi que les contrôles effectués avant ces transferts, doivent être réalisés conformément à des procédures écrites, rédigées afin d'éviter toute contamination.

La production étant totalement automatisée, les opérateurs assurent le rôle de contrôleur qualité des contrôles « in process » et finaux, l'ensemble étant supervisé par un administrateur qualité.

Lors des livraisons de gaz, le produit est ajouté aux réservoirs de stockage de gaz vrac contenant un reliquat du même gaz provenant de livraisons précédentes. En effet, les propriétés cryogéniques des gaz impliquent la présence d'un reliquat constant dans les réservoirs.

Les résultats d'analyse du gaz réceptionné doivent démontrer que la qualité du gaz livré sur un site de remplissage est acceptable.

Une analyse est réalisée sur le résiduel gaz livré dans le camion citerne avant l'ajout de la livraison (résiduel de la tournée précédente) et après ajout dans le réservoir fixe du site remplisseur.

Sur un site hospitalier, le camion citerne est analysé avant l'ajout du gaz dans les réservoirs fixes. Il n'y a pas d'analyse du produit dans le réservoir fixe après ajout du gaz par le camion citerne.

5.2 Contrôle du gaz conditionné

Les gaz ont un conditionnement réutilisable ; c'est pourquoi, les contrôles spécifiques suivant doivent être réalisés :

- Contrôle pendant le processus de remplissage

Pour répondre aux exigences des BPF, plusieurs tests pour vérification du bon fonctionnement du procédé sont à réaliser :

Au cours du remplissage, on peut avoir une indication du remplissage correct d'une bouteille en vérifiant que sa surface extérieure est chaude si on la touche légèrement: c’est le test de la main chaude. En effet, lorsque la pression du gaz augmente dans une bouteille, la température augmente en conséquence.

Par ailleurs, il existe très souvent des « micro fuites » dans les vannes des bouteilles. Pour s’assurer que le gaz ne va pas s’échapper de son conditionnement, le test à l’eau savonneuse est automatiquement réalisé après remplissage des bouteilles. Ce test consiste à asperger chaque bouteille d’eau savonneuse et vérifier l’absence de formation de bulle. Dans le cas contraire, les bouteilles sont renvoyées chez le fournisseur pour réparation.

- Contrôle final avant la quarantaine

Après ces contrôles, toutes les bouteilles doivent être mises en quarantaine jusqu'à ce que le pharmacien responsable procède à leur libération. La quarantaine est la situation pour laquelle les produits finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, sont dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus.

- Contrôle final selon la pharmacopée européenne

Pour être finalement validée, l'analyse du gaz doit respecter les exigences de la pharmacopée européenne :

- L'analyseur doit correspondre aux critères définis dans la pharmacopée ;
- Le produit doit être supérieur à la spécification prédéfinie (> 99.5% pour l'oxygène par exemple) ;
- Les impuretés doivent être inférieures à la spécification prédéfinie (≤ 300 ppm[3] pour le CO2, ≤5 ppm pour le CO et ≤5ppm pour l'H2O).

- Plan d'échantillonnage pour le contrôle des bouteilles remplies

La qualification de l'équipement et la validation des process de remplissage nous permettent de s'assurer que le remplissage des bouteilles se fait de façon homogène sur toutes les lignes. C'est pourquoi, l'échantillonnage des bouteilles de gaz pour l'analyse du produit fini s'effectue de la façon suivante :

- Lorsqu'un gaz à usage médical simple est conditionné sur une rampe de remplissage comportant plusieurs bouteilles, le contenu d'au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage est contrôlé.

[3] Ppm : particules par million

- Pour les gaz composés (ajout d’un gaz après l’autre dans la bouteille), lorsque les bouteilles sont remplies une par une, il faut contrôler les gaz principes actifs sur chaque bouteille le gaz excipient sur au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage continu.

- Pour les gaz mélangés dans la canalisation, il est nécessaire d'analyser en continu le mélange au cours du remplissage.

- Pour les récipients cryogéniques livrés au domicile des utilisateurs, le contenu, l'identité et le dosage de chaque récipient est contrôlé.

Il n'est pas nécessaire que les récipients cryogéniques conservés par les clients et remplis sur place soient analysés après le remplissage si l'entreprise qui a effectué ce remplissage fournit le certificat d'analyse d'un échantillon prélevé dans la citerne mobile.

5.3 La documentation

Un ensemble de documents relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication doit permettre de retracer l'historique de chaque lot fabriqué. Les documents relatifs à un lot de médicaments doivent être conservés dans un registre au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après la libération du lot. Le but est de certifier que chacun de ces lots satisfait aux dispositions des BPF.

Les données incluses dans les dossiers de chaque lot de bouteilles remplies doivent garantir la traçabilité de chaque bouteille

Les données suivantes sont enregistrées:

- nom du produit ;
- date et heure des opérations de remplissage ;
- référence au poste de remplissage utilisé ;
- matériel utilisé ;
- nom et référence de la spécification du gaz ou de chaque gaz d'un mélange ;
- opérations effectuées préalablement au remplissage;
- quantité et capacité des bouteilles avant et après remplissage ;
- nom de la personne exécutant l'opération de remplissage ;
- initiales des opérateurs de chaque étape importante (vide de ligne, réception des bouteilles, vidage des bouteilles...) ;
- paramètres clés nécessaires pour garantir un remplissage correct dans des conditions standard ;

- résultats des essais de contrôle de la qualité et, lorsque le matériel de contrôle est étalonné avant chaque utilisation, spécification du gaz de référence et résultats des contrôles d'étalonnage ;
- résultats des contrôles appropriés afin de s'assurer que les récipients ont été remplis ;
- exemplaire de l'étiquette portant le numéro du lot ;
- renseignements concernant tout problème ou événement inhabituel, et autorisation signée pour toute dérogation aux instructions de remplissage ;
- en signe d'accord, date et signature de la personne responsable de la surveillance de l'opération de remplissage ;
- le pharmacien reçoit le dossier et donne son accord pour libération du lot ;
- le lot sort de la zone de quarantaine ;
- distribution du lot chez le client.

5.4 Compétences du personnel

Le fabricant doit disposer, sur chaque site de fabrication, d'un personnel qualifié et en nombre suffisant selon l'article R5124-7
Modifié par Décret n°2008-834 du 22 août 2008 - art. 2 du CSP, pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. En effet, la qualité de la fabrication des médicaments reposent sur l'ensemble du personnel.

Il est précisé que le nombre de pharmaciens adjoints qui assistent et remplacent le pharmacien responsable ou le pharmacien délégué est fixé en fonction de l'effectif du personnel calculé dans les conditions prévues à l'article R. 5124-40 :
1° Un pharmacien adjoint pour un effectif de 20 à 35 personnes ;
2° Un deuxième pharmacien adjoint pour un effectif de 36 à 75 personnes et ainsi de suite par effectif de 40 personnes supplémentaires.

Tous les membres du personnel impliqués dans la fabrication et la distribution des gaz médicinaux doivent comprendre les exigences des BPF applicables à ces gaz et doivent être conscients des aspects critiques importants et des risques potentiels que présentent ces gaz pour les patients.

Il est indispensable d'assurer leur formation initiale et continue. Dans le domaine de la fabrication des gaz à usage médical, l'ensemble du personnel doit prendre conscience des différentes notions suivantes :

- La qualité de leur travail impact directement les patients ;
- La particularité du médicament par rapport aux autres produits ;
- L'attente du produit par les utilisateurs ;
- Les exigences réglementaires sur ce type de produit ;
- L'importance du conditionnement et de son étiquetage ;
- La traçabilité du produit.

La formation continue du personnel doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le chef de production, soit par le chef du contrôle de la qualité.

Les organigrammes et les fiches de fonction sont approuvés suivant les procédures internes du fabricant.

Les postes clés comprennent les postes de pharmacien responsable, de chef du département de production et de chef du département du contrôle de la qualité qui doivent normalement travailler à plein temps.

Ces personnes ont pour rôle de garantir la fabrication et le contrôle de chaque lot de gaz à usage médical selon les directives européennes et le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

5.5 Règles de sécurité des travailleurs

Tous les gaz ont des caractéristiques qui peuvent provoquer des blessures si les consignes de sécurité et d'utilisation ne sont pas respectées. Les risques peuvent être liés à la nature, à l'état ou à la température du gaz.

5.5.1. Les risques liés à l'oxygène

L'oxygène est un gaz comburant. En présence d'une brusque émission d'énergie, l'association d'un comburant avec un combustible va déclencher une explosion. Plus le taux d'oxygène est important, plus le risque d'explosion est élevé.

Pour augmenter la sécurité dans les sites de production d'oxygène, il faut prendre les précautions suivantes :

- Ne jamais mettre l'oxygène en contact avec des matières organiques combustibles telles que : l'huile, les graisses, le bois, le goudron…
- Ne jamais lubrifier ou réparer un matériel de traitement ou un équipement médical qui est utilisé avec de l'oxygène ;
- Interdire formellement de fumer, boire ou manger en zone de production de l'oxygène ;
- S'assurer que tout matériel fourni pour l'utilisation des bouteilles d'oxygène (manomètre, détendeur…) est spécialement nettoyé et préparé pour éviter la présence de toute particule dans les conduits. Les bouteilles d'oxygène étant stockées à très haute pression (supérieurs à 200 bars), toute particule pourrait provoquer une étincelle en présence du flux d'oxygène sortant et donc une explosion.

5.5.2. Les risques liés aux gaz inertes :

L'argon, l'azote, le dioxyde de carbone et l'hélium et les mélanges de ces gaz sont tous des gaz inertes. Ces gaz sont dénudés d'effet physiologique. Cependant n'entretenant pas la vie, ils peuvent avoir des effets nocifs sur l'organisme et agir comme asphyxiant par déplacement de l'oxygène de l'air.

Toute zone de production des gaz inertes doit être bien ventilée. Certains sites ont mis en place des alarmes qui se déclenchent lorsque la concentration en oxygène devient inférieure à 19 %.

Il faut savoir que le dioxyde de carbone est dangereux à partir d'une concentration dans l'air de 7%. Au dessus de 10% la perte de connaissance survient rapidement. La ventilation est donc particulièrement surveillée sur les lieux de production de ce produit.

5.5.3. Les risques liés aux hautes pressions

Toutes les bouteilles de gaz à usage médical sont comprimées à très haute pression (200 bars).
Pour éviter les accidents, plusieurs règles et consignes sont à respecter :

- Ne jamais ouvrir le robinet trop brutalement ;
- Toujours se tenir sur le côté de la bouteille par rapport au robinet lors de l'ouverture ;
- Toujours utiliser un détendeur prévu pour le gaz auquel il est utilisé et vérifier qu'il puisse admettre une pression au moins égale à la pression de service de la bouteille ;

- Toujours arrimer les bouteilles en service pour qu'elles ne puissent tomber lors de leur ouverture ;
- Ne jamais stocker les bouteilles près des sources de chaleur : la pression augmenterait sans majorer les risques pour les bouteilles de gaz en dessous de 50 °C. La situation est différente pour les bouteilles contenant un produit sous forme liquide: ces produits augmentent de volume plusieurs centaines de fois quand ils se vaporisent et se réchauffent. C'est pour cette raison que tous les réservoirs et les systèmes de canalisations doivent être équipés de soupapes de sécurité appropriées pour laisser échapper le gaz et faire redescendre la pression et ainsi éviter la rupture du réservoir avec une violence extrême ;
- Cette pression présente un risque important en particulier avec les gaz inflammables comme l'oxygène. En effet, la pression de sortie de l'oxygène est telle que si une particule se trouvait en sortie ou dans la tuyauterie (détendeur, pipeline…). Celle-ci s'enflammerait instantanément en provoquant un « coup de feu » : explosion très brutale due à la présence simultanée d'oxygène à haute pression (comburant) et d'un combustible (particule).

1. <u>Les risques liés aux basses températures</u>

Pour les produits présents sous forme liquide, les gaz sont extrêmement froids (- 196°C pour l'azote par exemple). Ces basses températures ont un effet analogue à celui des fortes températures (brûlures).

Lors de toute manipulation du liquide, il est donc indispensable de se protéger les yeux et les mains.

2. Les risques liés au poids des emballages

Le poids peut varier énormément d'une bouteille à l'autre. Les plus petites peuvent contenir 2L de gaz et peser une dizaine de kilogramme tandis que les bouteilles contenant 50L peuvent peser jusqu'à 110 kilogramme.

Il y a donc un réel danger de manipulation de ces bouteilles et la plupart des producteurs impose le port de chaussure de sécurité au personnel travaillant en zone de production.

6. Le respect de la réglementation pharmaceutique en matière de distribution permet de garantir la qualité des gaz à usage médical jusqu'à leur livraison au patient.

6.1 Principe et généralité

Tout produit pharmaceutique dont la commercialisation est subordonnée à autorisation doit être fabriqué selon les bonnes pratiques de fabrication pour garantir le niveau de qualité exigé par les autorités de santé.

La distribution de ces produits doit permettre de conserver cette qualité jusqu'au destinataire final. C'est pourquoi, la directive du Conseil des Communautés européennes n° 95/25/CEE du 31 mars 1992 prévoit dans son article 10 que la Commission publie des lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments.

Les articles L. 5121-5 et L. 5136-3, qui ont transposé notamment l'article 10 de la directive précitée, prévoient que la distribution en gros des médicaments et des produits mentionnés à l'article L. 5136-1 doit être réalisée en conformité avec les bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé.

En France, ce guide a été rédigé le 1ier mars 1994 en adaptant aux spécificités françaises les dispositions des lignes directrices européennes.

Le guide est applicable aux établissements pharmaceutiques de distribution en gros de produits pharmaceutiques, aux exploitants chargés

des opérations de vente en gros, ainsi qu'aux fabricants et importateurs qui réalisent l'opération de distribution pour le compte des exploitants.

L'objectif est de permettre de garantir la qualité des produits pharmaceutiques jusqu'à leur livraison au destinataire final. Il complète ainsi les dispositions des bonnes pratiques auxquelles sont soumis les établissements pharmaceutiques de fabrication et d'importation et constitue un des éléments de l'assurance de la qualité.

Dans ce chapitre, les notions suivantes seront abordées : les acteurs de la distribution, les schémas de distribution des gaz selon leur statut, les conditions de stockage et de transport, la traçabilité du produit depuis sa fabrication jusqu’au destinataire final et enfin, la formation du personnel.

6.2 Les acteurs de la distribution

En conformité avec les directives européennes et l'article 5124 du CSP revue par le décret n° 2009-741 du 19 juin 2009 relatif aux centrales d'achat pharmaceutiques, la législation française a donné à chacun des opérateurs de la distribution un statut particulier.

Ainsi, est qualifié de distributeur en gros de gaz à usage médical, toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de gaz à usage médical, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Ils ne peuvent réceptionner, stocker et distribuer que des produits qui ont été libérés c'est-à-dire des produits pour lesquels le fabricant a certifié qu'ils répondent aux exigences de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Un dépositaire est une entreprise qui se livre, d'ordre et pour compte d'un ou plusieurs exploitants de médicaments ou d'un ou plusieurs fabricants ou importateurs d'articles présentés comme conformes à la pharmacopée en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Les dépositaires peuvent stocker des produits pharmaceutiques non libérés sous réserve que la distribution soit effectuée après que le fabricant ou l'importateur ait procédé à leur libération.

Par ailleurs, un grossiste répartiteur est une entreprise qui se livre à l'achat et au stockage de médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros.

Les plateformes secondaires sont aussi soumises à la réglementation des distributeurs en gros car ce sont des locaux de stockage de gaz conditionné servant de relais entre le site fabricant et les destinataires de distribution, à condition que la sécurité de ces locaux soit garantie. Ils sont sous la responsabilité du pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique.

Les autres opérateurs de la pharmacie, c'est-à-dire le fabricant, l'exploitant et l'importateur, peuvent distribuer les produits qu'ils fabriquent, exploitent ou importent. Ils sont ipso facto soumis aux mêmes obligations que les distributeurs « statutaires ».

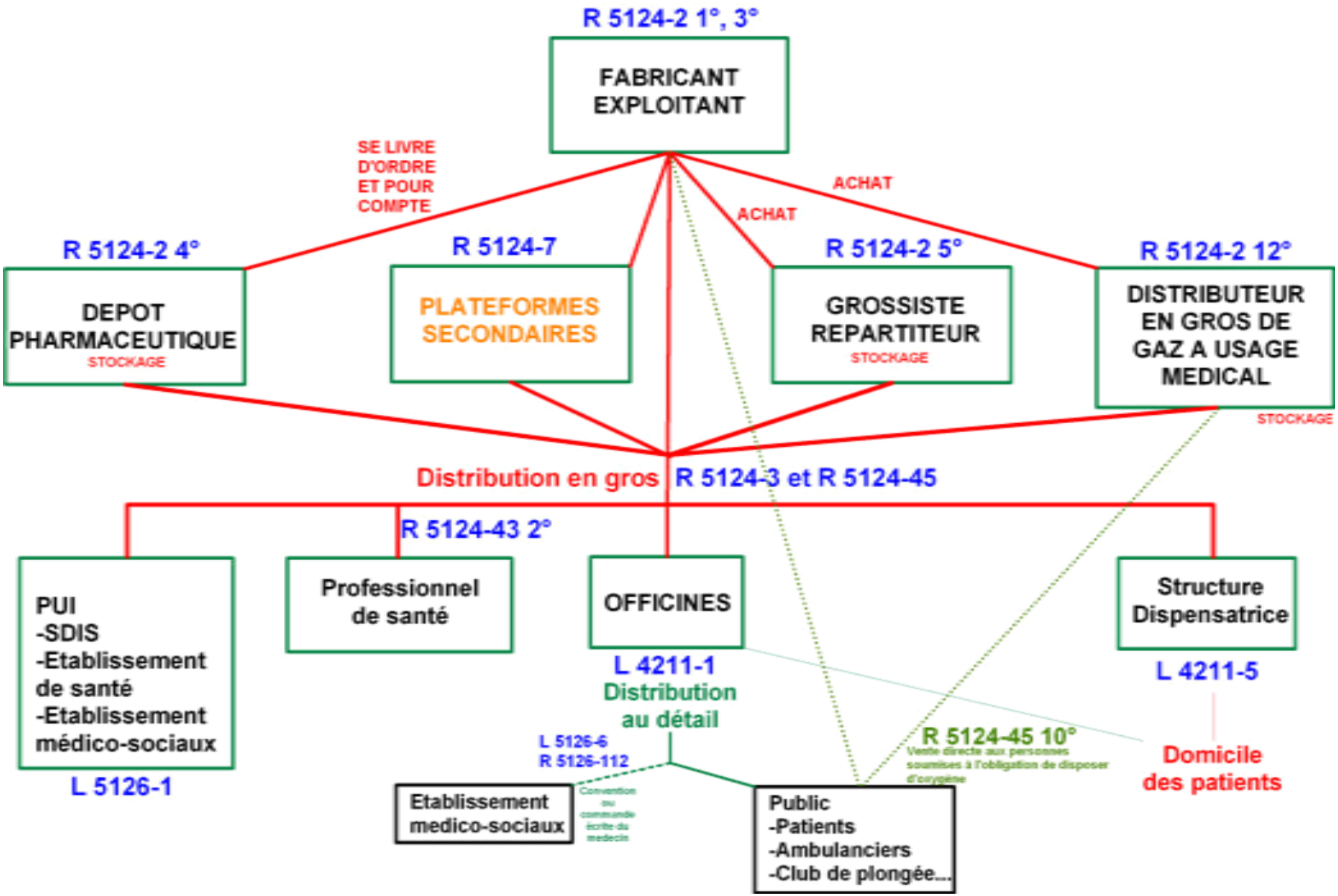
Ces cinq statuts (fabricant-exploitant-importateur, grossistes, plateformes secondaires, dépositaires et distributeurs en gros) peuvent donc effectuer des opérations de distribution en gros directement aux personnes habilitées des pharmacies à usage intérieures (PUI), des structures dispensatrices, aux professionnels de santé et aux officines.

Les officines distribuent ensuite au détail les gaz à usage médical au public (patients, ambulanciers, clubs de plongé…) et aux établissements médicaux-sociaux uniquement sur commande écrite du médecin attaché à l'établissement ou lorsque le titulaire a passé une convention avec l'établissement à cette fin.

En ce qui concerne les structures dispensatrices, l’article L4211-5 du code de la santé publique précise que des personnes morales respectant les bonnes pratiques de distribution définies par arrêté du ministre chargé de la santé peuvent être autorisées à dispenser à domicile, sous la responsabilité d'un pharmacien inscrit à l'ordre des pharmaciens en section A, D et E, des gaz à usage médical.

Par ailleurs, l’article R5124-45 prévoit que les fabricant-exploitant-importateur et les distributeurs en gros fournissent directement les personnes soumises à obligation de disposer d’oxygène.

Le schéma ci-dessous résume les relations entre ces différents acteurs :


R 5124-2 1°, 3°
FABRICANT EXPLOITANT
SE LIVRE D'ORDRE ET POUR COMPTE
ACHAT
ACHAT
R 5124-2 4°
DEPOT PHARMACEUTIQUE
STOCKAGE
R 5124-7
PLATEFORMES SECONDAIRES
R 5124-2 5°
GROSSISTE REPARTITEUR
STOCKAGE
R 5124-2 12°
DISTRIBUTEUR EN GROS DE GAZ A USAGE MEDICAL
STOCKAGE
Distribution en gros
R 5124-3 et R 5124-45
R 5124-43 2°
PUI
-SDIS
-Etablissement de santé
-Etablissement médico-sociaux
L 5126-1
Professionnel de santé
OFFICINES
L 4211-1
Distribution au détail
Structure Dispensatrice
L 4211-5
L 5126-6
R 5126-112
Etablissement medico-sociaux
Convention ou commande écrite du medecin
Public
-Patients
-Ambulanciers
-Club de plongée...
R 5124-45 10°
Vente directe aux personnes soumises à l'obligation de disposer d'oxygène
Domicile des patients

6.3 Schéma de distribution

6.3.1. Schéma de livraison pour les gaz médicinaux de l'ASU au client

Dans cette partie, seul l'oxygène sera détaillé :

Le schéma ci-dessous représente une usine de séparation des composants de l'air : ASU (air separated unit) et son stockage en oxygène liquide (LOX), en azote liquide (LIN) et en argon liquide (LAR) :

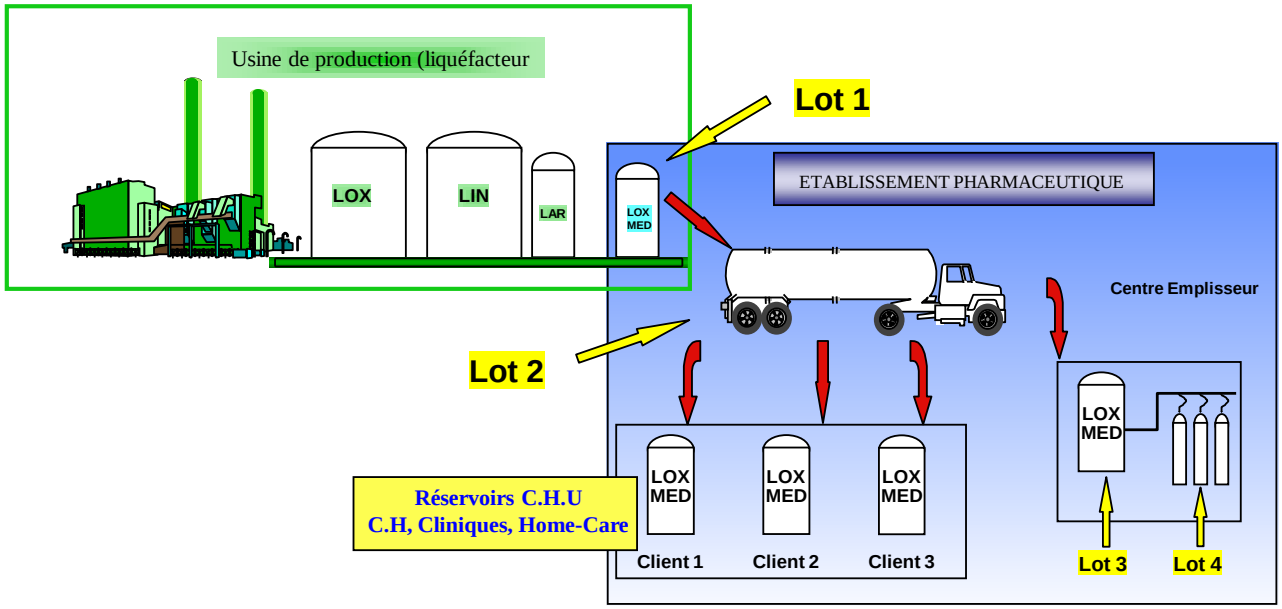


Figure 14: conversion de l'oxygène industriel

L’étape de conversion de l’oxygène industriel (LOX) s’effectue par transvasement du produit dans le réservoir dédié : là, l’oxygène (LOX MED) est considéré comme étant « médicament ».Une première analyse est effectuée dans le réservoir dédié à l’oxygène médical selon les spécifications de la pharmacopée européenne. Le lot crée est libéré par le pharmacien de l’établissement.

Les camions de transport de l’oxygène médical sont, eux aussi, dédiés à ce produit : une analyse du camion est faite avant chargement pour s’assurer que le résiduel présent dans le camion respecte les spécifications.

Il est précisé dans l’annexe 6 des BPF que les lignes de transfert utilisées pour les citernes et réservoirs doivent être équipées de connexions dédiées aux gaz. Par ailleurs, l’utilisation d'adaptateurs permettant la connexion aux réservoirs et citernes non dédiés au gaz transféré doit être convenablement contrôlée.

Les livraisons de gaz peuvent être ajoutées aux réservoirs contenant la même qualité définie de gaz à condition qu'un échantillon soit évalué pour assurer que la qualité du gaz livré est acceptable. Cet échantillon peut être pris du gaz à livrer directement dans la citerne ou du réservoir de réception après livraison.

Lorsque l’entreprise remplie ensuite le réservoir chez le client, il n’est pas nécessaire d’analyser le produit sur place. Un certificat d'analyse d'un échantillon prélevé dans la citerne mobile garantie la conformité du produit.

Après chargement, un deuxième numéro de lot est crée pour l'ensemble du produit transporté dans le camion. Une troisième analyse est faite et un certificat est libéré par une personne habilitée.

Ce certificat d'analyse sera ensuite édité et remis au client. Il reprend les principales informations sur le produit à savoir, son lieu de production, la date de production, l'identification du gaz, le numéro de lot, la quantité libérée, la personne ayant libérée le lot, les spécifications attendues et les résultats obtenus. Ce certificat sera remis au client avec le bordereau de livraison.

Dans le cas où le client est un hôpital ou un autre établissement de santé, l'oxygène est déchargé dans son réservoir et le certificat d'analyse lui est remis. Par contre, lorsque le produit est délivré en interne (lors de la livraison d'oxygène médical vrac de l'ASU à une usine de remplissage des bouteilles), un troisième numéro de lot est crée après analyse des réservoirs : c'est le numéro de lot de la matière première pour le remplissage des cylindres.

L'usine crée ensuite un quatrième numéro de lot pour tracer les bouteilles après remplissage.

L'intérêt de ce système de numérotation est d'avoir une traçabilité complète du produit : tous les mouvements réalisés par le produit et le destinataire sont maitrisés en cas de rappel de lot.

Ce schéma s'applique à tous les médicaments livrés en vrac (le protoxyde d'azote…)

6.3.2. Schéma de livraison des matières premières ou dispositifs médicaux

Dans cette partie, seul l'azote pharmaceutique sera détaillé :

L'azote pharmaceutique n'est pas considéré comme médicament mais comme matière première ou dispositif médical selon les utilisations. A la différence de l'oxygène, le chargement des camions peut se faire directement du réservoir principal de l'ASU.

Il est important de noter qu'il peut y avoir un résidu d'azote non pharmaceutique de 10% maximum du volume de la citerne, dans la citerne à charger. En effet, les camions-citernes ne sont pas dédiés à l'azote pharmaceutique puisque l'azote pharmaceutique et industriel sont strictement de qualité identique et proviennent des mêmes cuves. Le mélange final incluant les 10% résiduels est contrôlé par la baie d'analyse qui conduit à la délivrance du certificat d'analyse.

Les camions livrant les entreprises pharmaceutiques peuvent livrer les industries mais doivent toujours fournir en premier les industries pharmaceutiques pour éviter toute contamination.

Ce principe de fonctionnement est applicable à tous les gaz dispositifs médicaux et matières premières.

7. Condition de stockage et transport

7.1 Transport

Les produits pharmaceutiques doivent être transportés dans des conditions assurant le maintien de la qualité afin que soit conservée l'identification de l'expéditeur et du destinataire dans un souci de traçabilité, que soit préservée l'intégrité du conditionnement des produits, que soient prises les précautions adaptées pour éviter les écoulements, la casse ou le vol, que soit mises en œuvre des mesures de protection contre les conditions excessives de chaleur, de froid, de lumière, d'humidité notamment et soient respectés les délais de livraison prévus par la réglementation.

C'est pourquoi, les BPF ont récemment exigées que les bouteilles de gaz soient protégées des intempéries au cours du transport. Tous les camions de transport de bouteilles et de cadres ont donc dû se doter de bâche.

Il existe par ailleurs des mélanges de gaz pour lesquels un démélange survient en cas de gel. Ceux-ci doivent bénéficier de conditions de stockage et de transport particulières.

D'une façon générale, le pharmacien responsable se doit de s'assurer des conditions dans lesquelles les médicaments dont il garantit la sécurité et la qualité sont transportés au sein de son entreprise, entre les différents sites, comme à l'extérieur lorsque ceux-ci sont confiés à un tiers qui les transportent et, le cas échéant, les stockent temporairement.

Les distributeurs se doivent de préserver la qualité des produits pharmaceutiques fabriqués qui leur sont confiés, tout au long de la chaîne de distribution. Les locaux de distribution doivent être conçus et agencés pour assurer la sécurité des produits pharmaceutiques entreposés et permettre un entretien garantissant leur bonne conservation.

7.2 Stockage

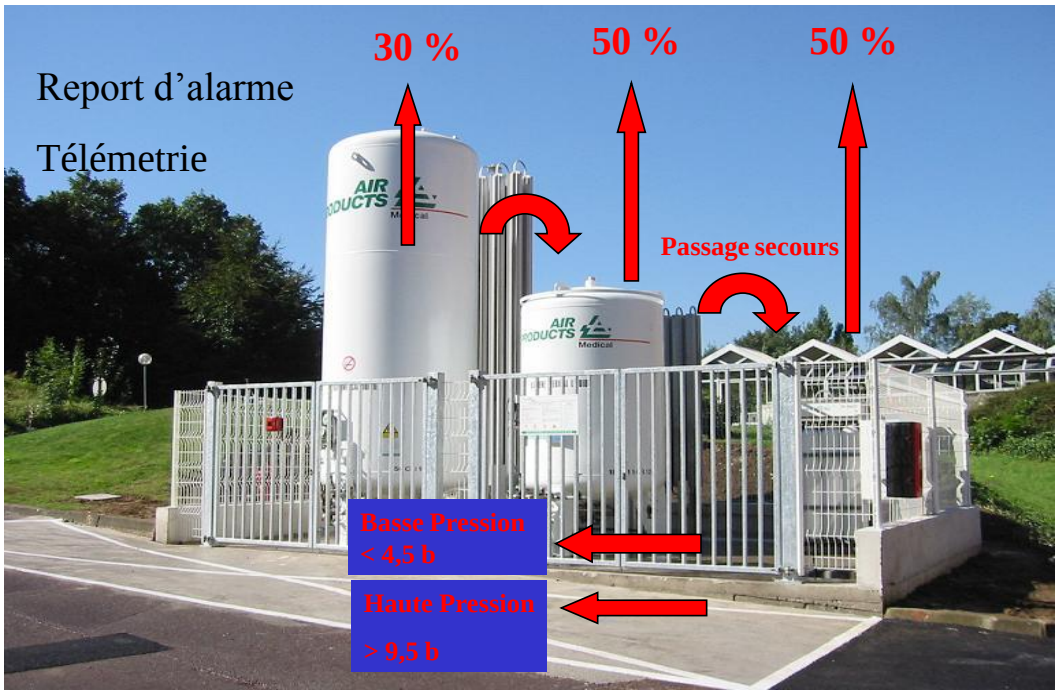
La sécurité s'impose aussi bien à l'égard de toute atteinte au produit lui-même entraînant sa dégradation que de toute malversation rendant possible son usage anormal par l'intermédiaire notamment d'un vol ou d'un détournement des médicaments durant les opérations de stockage.

S'agissant des fabricants, des importateurs, des exploitants, des dépositaires, des grossistes-répartiteurs et des autres distributeurs en gros, le point 4.9 des bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain précise que les stocks doivent être gérés rigoureusement de manière à permettre d'assurer un approvisionnement normal et régulier de l'ensemble des destinataires.

Deux systèmes complémentaires d'approvisionnement en gaz à usage médical équipent les hôpitaux et les centres de soins :

- Un ensemble de récipients mobiles, de capacité réduite, qui sont acheminés vers les lieux d'utilisation pour un usage ponctuel. Ces bouteilles sont disposées près du patient et remplacées par d'autres bouteilles pleines lorsque le gaz qu'elles contiennent est épuisé.

- Des installations fixes (une installation par gaz) alimentant chaque chambre et chaque local de soin, terminées par des dispositifs étanches, en général fixés au mur. Ces prises en attente sont rendues fonctionnelles en enclenchant par simple pression un appareil de mesure de débit. Les récipients à gaz en général de grande capacité, sont situés à l'extérieur des locaux et leur mise en fonctionnement est automatique.



Les hôpitaux de grande capacité sont en général munis de trois réservoirs :

- Un réservoir principal dont l'alarme se déclenche lorsque la quantité de gaz restante est inférieure à 30% du total ;
- Un réservoir de secours de plus petite capacité dont l'alarme se déclenche lorsque la quantité de gaz restante est inférieure à 50% ;
- Un ou plusieurs cadre(s) de secours ultime dont l'alarme se déclenche lorsque la quantité de gaz restante est inférieure à 50 %.

Les secours ultimes ne sont pas obligatoires, cela dépend de la consommation en oxygène de l'hôpital : plus elle sera élevée, plus les réservoirs seront de grande taille.

Lorsque l'alarme du réservoir principal se déclenche, le réseau de l'hôpital va automatiquement prélever l'oxygène sur le réservoir de secours.

Il en est de même pour le réservoir de secours : lorsque son alarme se déclenche, le réseau de l'hôpital va automatiquement prélever sur le réseau de secours ultime.

La quantité de gaz présent dans les réservoirs peut être gérée à distance par télémétrie.

Les gaz conditionnés et les gaz vracs sont donc livrés par les producteurs de gaz qui doivent respecter les bonnes pratiques de distribution.

7.3 Formation du personnel

Comme toute activité de distribution, le personnel chargé de la distribution de médicament et aux autres produits de santé doit prendre en compte trois principes simples: le principe de sécurité, le principe de transparence, le principe de responsabilité.

Tous les membres du personnel impliqués dans la fabrication et la distribution des gaz médicinaux doivent comprendre les exigences des BPF et des BPD applicables à ces gaz et doivent être conscients des aspects critiques importants et des risques potentiels que présentent ces gaz pour les patients. C’est dans ce sens que des formations sont délivrées régulièrement sur ce sujet.

7.4 La notion de traçabilité dans le domaine des gaz à usage médical

Le distributeur doit être à même de maîtriser l’ensemble des opérations de stockage et de transport, s’agissant en particulier de sous-traitance.

La législation pharmaceutique mentionne que tout établissement pharmaceutique se livrant à la distribution en gros de médicaments doit s'être doté d'un plan d'urgence qui garantit la mise en œuvre effective de tout retrait de lots de ces médicaments par l'exploitant.

Dans ces conditions, le rôle du pharmacien acquiert toute son importance pour veiller au respect de ces principes ainsi qu’aux dispositions réglementaires de traçabilité concernant la distribution de médicament.

Le terme « Traçabilité » regroupe donc les aspects suivants:

- « amont » relatifs à la fabrication du gaz médicinal (produit fini) et à la conception, la fabrication et la maintenance des articles de conditionnement (bouteille et vannes).
- « aval » relatifs à la distribution des bouteilles remplies et du produit vrac vers les clients (Distributeurs en gros de gaz médicinaux, établissements de santé, officines de pharmacie, personnes morales autorisées à dispenser à domicile des gaz à usage médical prévues à l'article L.4211-5 du code de la santé publique…).

7.4.1. Traçabilité au niveau du laboratoire pour les gaz conditionnés

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, toute entreprise commercialisant du gaz à usage médical doit mettre en place un système permettant de tracer tous les mouvements ou positions des bouteilles ou réservoirs de gaz.

Les différentes inspections de l'AFSSaPS effectuées dans le domaine des gaz médicinaux ont mis en évidence une insuffisance dans la gestion de la traçabilité, particulièrement complexe compte-tenu du grand nombre d'étape et d'acteur intervenant dans la fabrication des gaz médicinaux et de leurs articles de conditionnement (bouteilles et robinets détendeurs).

En conséquence, un groupe de travail a été constitué fin 2008 par l'Afssaps et a élaboré, au cours de l'année 2009, des Recommandations relatives à la Traçabilité des bouteilles de gaz médicinaux en partenariat avec les établissements pharmaceutiques concernés et leur syndicat professionnel l'APHARGAZ.

Ces recommandations constituent désormais des lignes directrices pour les fabricants de gaz médicinaux, concernant particulièrement les bouteilles avec robinets à détendeurs intégrés; elles viennent en complément des Bonnes Pratiques de Fabrication qui, pour rappel, sont obligatoires.

L'attention est attirée en particulier sur l'importance de la traçabilité par les utilisateurs des bouteilles partout où elles se trouvent, que ce soit dans les établissements de santé, dans les officines de pharmacie, dans les structures dispensatrices de gaz à domicile et au domicile des patients.

En effet, une traçabilité rigoureuse permettra, notamment en cas de défaut de qualité, d'assurer un rappel efficace et rapide des bouteilles concernées.

L'obligation réglementaire de traçabilité concerne les:

- Gaz délivrés en citernes mobiles ;
- Gaz conditionnés ;
- Installations ;
- Équipements.

Les données techniques à tracer au niveau de l'établissement pharmaceutique fabricant sont les suivantes :

Robinets à détendeurs intégrés:

- type / version ;
- fabricant ;
- maintenance préventive / opérateur ;
- maintenance corrective / opération réalisée.

Bouteilles:

- numéro ;
- fabricant ;
- capacité ;
- épreuve ou réépreuve / date ;
- matériau.

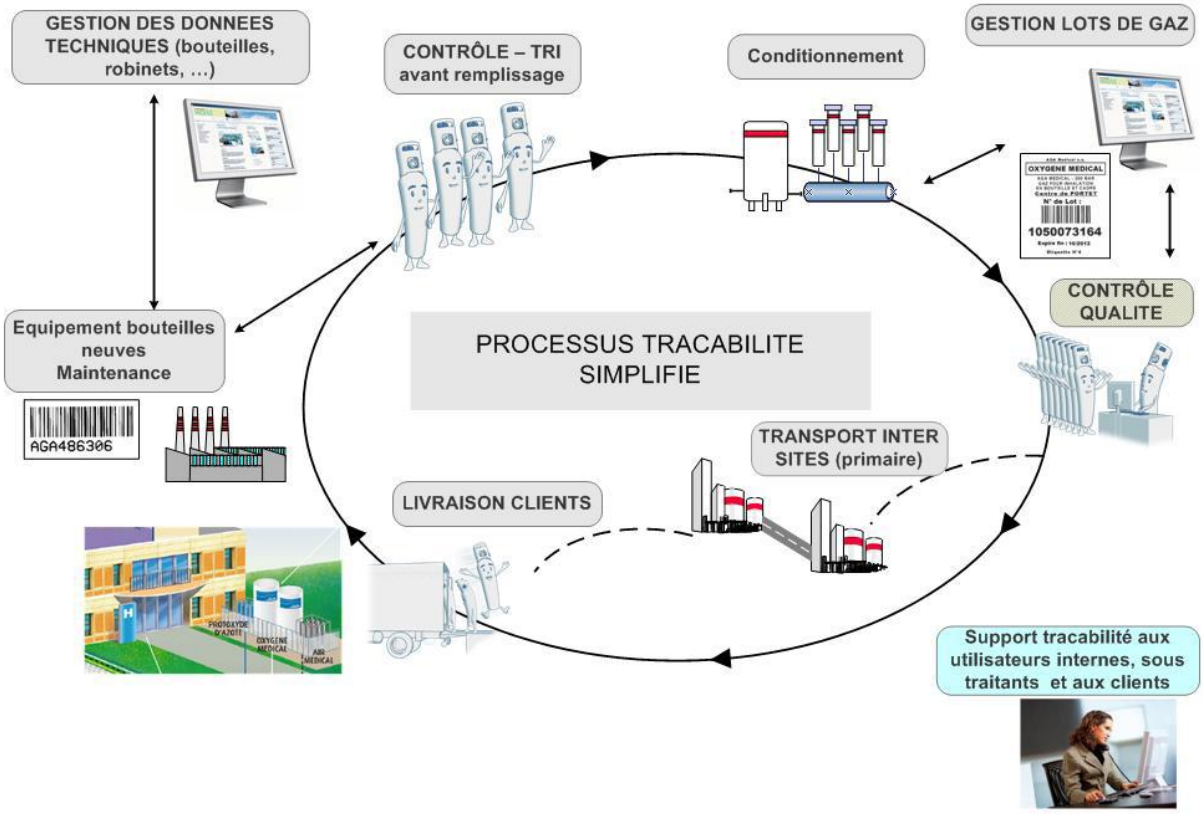
Un numéro de série unique permet de retrouver grâce à un logiciel informatique, les informations suivantes :

- La vanne spécifique de l'emballage ;
- La bouteille (taille, historique épreuve, maintenance) ;
- Le gaz (n° de lot et date de péremption) ;
- Toutes les étapes de fabrication, distribution, livraison et retours.

La traçabilité concerne aussi le lot : le gaz est donc ainsi tracé.

Le scannage des codes à barres ou puces électroniques des bouteilles va permettre au personnel manipulant les bouteilles de tracer son évolution tout au long de son cycle de vie. Les informations recueillies par le scanner seront instantanément lisibles sur le logiciel.

Le schéma ci-dessus représente le processus de traçabilité de façon simplifiée pour les gaz conditionnés :



<u>Figure 15</u>: Mise en œuvre de la traçabilité par Linde Gas Therapeutics.

7.4.2. Traçabilité au niveau du laboratoire pour les matières premières à usage pharmaceutique

En ce qui concerne l'activité de distribution des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP), l'article L.5138-2 V du CSP définit la distribution d'une MPUP comme étant toutes activités d'achat, de vente, de reconditionnement, de ré étiquetage et de stockage de ces matières.

La législation pharmaceutique oblige la connaissance de la destination des MPUP par leur fabricant :
L'identification de la destination pharmaceutique d'une matière première peut s'avérer être délicate. Néanmoins, toute personne cédant des matières premières susceptibles de constituer des MPUP doit pouvoir justifier qu'il a connaissance de leur destination ou à défaut, qu'il a demandé à l'acheteur de ces matières premières si elles étaient destinées à un usage pharmaceutique.

Il faut savoir que les exigences réglementaires de traçabilité ne concernent pas seulement les gaz mais aussi les fournisseurs, les audits et suivis, la maintenance et les systèmes informatiques.

7.4.3. Traçabilité des fournisseurs :

Il est recommandé que le fabricant de gaz médicinal (donneur d'ordre) établisse un tableau récapitulatif de ses fournisseurs et prestataires et de leurs activités (fabrication, maintenance, montage…) pour une meilleure visibilité sur les obligations et responsabilités respectives de chaque partie. Ce tableau doit être maintenu à jour et indiquer les dates de début et le cas échéant de fin d'intervention de chaque prestataire.

Dans chacun des cas précités, il est recommandé qu'un cahier des charges techniques soit établi entre le donneur d'ordre et l'opérateur pour définir ces mêmes obligations et responsabilités.

7.4.4. Les audits et suivis :

L'AFSSaPS préconise d'établir un programme d'audit comprenant notamment les modalités de programmation des audits (fréquences, critère de priorité…), le contenu des audits et les modalités de suivi des actions correctives.

7.4.5. La maintenance

Le fabricant de robinet à détendeur devrait réaliser la maintenance préventive et ensuite former le personnel affecté à cette tâche.

La maintenance corrective doit être tracée avec une fiche de suivi précisant au moins la nature de l'action entreprise par le personnel formé à cet effet.

7.4.6. Les systèmes informatiques

Les progiciels de gestion intégrée (ERP) qui supportent les données de traçabilité sont des éléments critiques. A cet égard et conformément aux BPF, ils doivent faire l'objet d'une validation. Les paramètres à valider seront définis à l'appui d'une analyse de risque. La fiabilité des données et leur exhaustivité lors de leur restitution feront notamment l'objet d'une attention toute particulière.

Selon les BPF, un protocole de validation de chacune des étapes définies est à rédiger et la validation réalisée sur les éléments essentiels doit faire l'objet d'un rapport écrit avec conclusion.

Les liens doivent être établis et enregistrés entre les différents numéros pour faciliter le suivi pour tous les acteurs, fabricant, donneur d'ordre, sous-traitant, client, le personnel de l'AFSSaPS (réglementaire ou inspection).

7.4.7. Le système data matrix

Il est important de souligner que la traçabilité dans l'industrie des gaz à usage médical est nettement en avance sur les autres industries pharmaceutiques.

En effet, tous les gaz à usage médical sont déjà tracés de leur fabrication au client final grâce à différents moyens comme les puces RFID (Radio frequency identification) ou le système data matrix depuis l'avis du ministère de la santé et des solidarités du 16 mars 2007 applicable au 1 janvier 2011.

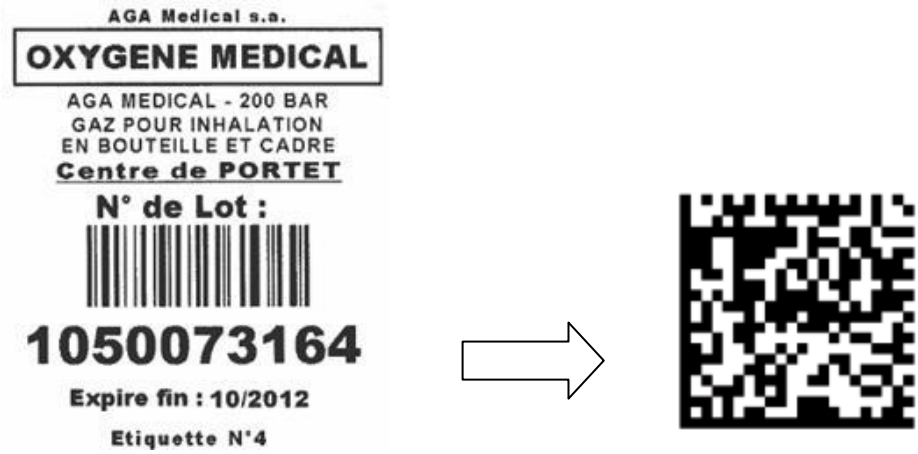
Cet arrêté a eu trois impacts majeurs dans le domaine des gaz à usage médical :

- Le contenu (gaz médicament) avec la standardisation : du code de présentation des AMM (CIP 13) du numéro de lot de la date de péremption
- La présentation de l'étiquette avec le marquage DATA MATRIX ayant un impact dans le processus de fabrication et de contrôle des gaz médicaux
- Un recours systématique à la voie informatique pour les transactions entre les opérateurs.

L'étiquette Data Matrix doit contenir les points suivant pour être conforme à la règlementation :

- Code article ;
- N°lot ;
- Date péremption ;
- Possibilité de compléter avec n°de bouteille.

Cette nouvelle étiquette à deux dimensions remplacera l'actuelle étiquette à une dimension, présente sur les étiquettes de lot.



La qualité de l'étiquetage est donc aussi importante que la qualité du produit pour la sécurité du patient!

8. Application de la législation pharmaceutique aux quatre statuts des gaz à usage médical

8.1 Le médicament

8.1.1. Apparition des premières AMM pour les gaz dits « médicinaux »

Avant 1989, les gaz à usage médical étaient utilisés comme médicaments mais sans statut.

En 1989, une directive européenne a étendu la définition de spécialité pharmaceutique et donc l'obligation d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) à tous les médicaments fabriqués industriellement et, notamment, aux gaz médicinaux. En France, la directive 89/341/ CEE a été transposée par la loi du 8 décembre 1992 et la France est le premier pays à avoir mis en place des procédures soumettant les gaz à usage médical à des autorisations de commercialisation. Elle reste le pays européen le plus avancé dans ce domaine.

L'introduction de ces gaz dans la réglementation pharmaceutique a eu pour conséquence de soumettre ces produits à l'obtention d'une AMM et à l'obligation de réaliser les opérations de fabrication et de distribution dans des établissements pharmaceutiques autorisés.

Un pharmacien responsable et des pharmaciens délégués ont été nommés pour chaque site désignés comme établissement pharmaceutique. Cette démarche a amené les producteurs de gaz à partager la responsabilité de la qualité des gaz fournis avec le pharmacien hospitalier.

En outre, cette directive a amené les autorités à définir des statuts différents pour les gaz à usage médical en fonction de leur utilisation. Ceux-ci sont considérés soit comme des médicaments, soit comme des dispositifs médicaux.

On parle alors de gaz médicinaux, le terme gaz médicaux restant pour les gaz ayant le statut de dispositif médical, dispositif médical in vitro ou matière première.

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une AMM, délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales en application du règlement n°2309/93/CEE du conseil du 22 juillet 1993.

Les laboratoires pharmaceutiques doivent déposer auprès de ces autorités un dossier de demande d'AMM qui sera évalué selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Il existe deux types de procédure de demande d'AMM : les procédures communautaires utilisées lorsque le médicament est destiné à plusieurs Etats membres de la Communauté européenne, et la procédure nationale destinée aux médicaments qui ne sont pas commercialisés dans plus d'un Etat membre.

8.1.2. Procédures d’obtention des AMM

Procédures communautaires

Depuis 1965, un long travail d'harmonisation des législations pharmaceutiques des pays de la Communauté Européenne a abouti à l'élaboration de nouvelles procédures d'octroi d'AMM pour l'enregistrement des médicaments.

L'accès au marché communautaire est, depuis le 1er janvier 1998, soumis soit à la procédure centralisée (définie dans le règlement n°726/2004/CEE), soit à la procédure de reconnaissance mutuelle et depuis octobre 2005 à la procédure décentralisée (toutes les deux prévues par la directive 2004/27/CE) :

La procédure centralisée

Elle est obligatoire pour les produits issus des biotechnologies, optionnelle pour les nouvelles substances actives. Le laboratoire doit déposer son dossier de demande d'enregistrement à l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments (EMEA) dont le siège est à Londres. Si l'autorisation est octroyée, elle est d'emblée valable pour tous les pays membres de l'Union Européenne.

La procédure de reconnaissance mutuelle

Le laboratoire doit déposer son dossier dans l'un des Etats membres qui sera l'état de référence. Si l'autorisation est accordée, elle peut être étendue aux autres Etats membres par une procédure de reconnaissance mutuelle.

La procédure décentralisée

Le laboratoire dépose son dossier simultanément dans tous les Etats membres. L'évaluation est menée par un Etat choisi comme Etat membre de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les autres Etats membres en même temps.

La procédure nationale

Ce type de procédure est de moins en moins utilisé puisqu'il ne s'applique plus qu'aux demandes de mise sur le marché limitées au territoire national.

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est établi selon le modèle européen et doit être conforme à la Directive Européenne 2004/27/CE. Ce dossier est déposé par le demandeur/laboratoire pharmaceutique à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS).

La Commission Technique consultative d'AMM a pour rôle d'évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament selon trois critères :

- la qualité ;
- la sécurité ;
- l'efficacité.

Et ceci, en dehors de toute considération économique.

Le produit évalué doit présenter un rapport bénéfice/risque favorable, c'est à dire que le bénéfice apporté par le médicament doit être plus important que les risques qui lui sont liés.

Le Directeur de l'AFSSAPS signe et octroie les autorisations de mise sur le marché qui sont ensuite publiées au Journal Officiel. Un numéro d'enregistrement d'AMM est attribué à la spécialité pharmaceutique (reporté sur le conditionnement, sous le libellé "Médicament autorisé n° ...").

Toute variation (mineure ou majeure) des éléments d'une autorisation de mise sur le marché doit être préalablement autorisée.

A ce jour, 6 sociétés ont obtenu le statut d'établissement pharmaceutique pour la fabrication et la distribution des gaz médicaux : Air Liquide Santé, Linde Healthcare, Air Products Médical, Sol France, SAGA médical et PRAXAIR.

En 2010, 2 gaz et 2 mélanges de gaz disposent d'AMM pour le territoire français :

- L'oxygène médical (O2) ;
- Le protoxyde d'azote (N2O) ;
- Le monoxyde d'azote dans l'azote (NO dans l'N2) ;
- Le mélange équimolaire oxygène médical/ protoxyde d'azote (O2/N2O).

Pour l'oxygène, 3 types d'AMM pour l'utilisation chez l'homme ont été délivrés :

- Oxygène gaz pour inhalation en bouteilles ou cadres (O2 sous pression de 200 bars ou 150 bars à 15°C) ;
- Oxygène médical liquide pour évaporateur fixe et pour récipient cryogénique fixe (02 sous une pression de 10 à 12 bars, de -160 à -150°C) ;
- Oxygène médical liquide pour évaporateur mobile et en récipient cryogénique mobile (02 sous une pression de 10 à 12 bars, de -160 à -150°C).

Il existe une AMM, détenue par Air Liquide Santé, qui est dédiée à l'usage vétérinaire. Dans ce cas, la fabrication et la distribution de l'oxygène sont soumises à la législation des produits vétérinaires.

L'oxygène n'est pas classé comme substance vénéneuse et peut donc être délivré sans prescription médicale.

Le protoxyde d'azote est classé dans la liste 1, réservé à l'usage hospitalier. Il est donc soumis à l'article R 5175-2 du code de la santé publique, concernant la lutte contre la toxicomanie.
C'est pourquoi, tout vol ou détournement doit être signalé aux autorités de police, à l'inspection régionale de la pharmacie et à l'AFSSaPS.

Trois formes ont l'AMM sur le territoire français :

- Protoxyde d'azote médicinal, gaz pour inhalation, en bouteille (gaz liquéfié sous une pression de 44 bars à 15°C) ;
- Protoxyde d'azote médicinal, gaz pour inhalation, en cadre (gaz liquéfié sous une pression de 44 bars à 15°C) ;
- Protoxyde d'azote médicinal, gaz pour inhalation, en évaporateur ou récipient cryogénique (sous une pression de 10 à 12 bars, de -150 à 160°C).

Ce produit doit être utilisé exclusivement en mélange avec l'oxygène médicinal, la FiO2 du mélange ne devant jamais être supérieure à 21%.

Le monoxyde d'azote a obtenu une AMM pour le compte du laboratoire Air Liquide Santé en juillet 2004.

Deux AMM ont été délivrées pour ce produit :

- Monoxyde d'azote en bouteille de 5 litres à 150 bars en acier munie d'un robinet en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique (Monoxyde d'azote 225 ppm (mole/mole) et azote en qsp) ;

- Monoxyde d'azote en bouteille de 20 litres à 150 bars en acier munie d'un robinet en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique (Monoxyde d'azote 450 ppm (mole/mole) et azote en qsp).

Une même autorisation peut être délivrée pour plusieurs formes d'un même produit.

Le mélange à hélium/oxygène n'est pas encore commercialisé en tant que médicament mais un dossier a récemment été déposé auprès de l'Afssaps pour l'obtention de son AMM.

Plusieurs pays européen possèdent déjà une AMM pour l'air médical reconstitué à partir d'azote médical et d'oxygène médical. Une demande auprès de l'AFSSaPS est en cours pour la France.

8.2 Le gaz dispositifs médicaux

8.2.1. La création du marquage CE (Conformité Européenne)

Le 14 juin 1998, la directive 93/42 impose un marquage C.E (Conformité Européenne) aux gaz ou matériels entrant dans la dénomination de dispositif médicaux : Le fabricant doit démontrer que le dispositif médical répond aux exigences essentielles minimales de sécurité dans la classe correspondante du dispositif.

Pour être marqués CE, les dispositifs médicaux doivent répondre aux exigences de la Directive européenne 93/42. Cette dernière définit les différentes procédures qui doivent être suivies. Celles-ci dépendent de la classe de l'appareil (définie sur une échelle de I à III suivant leur dangerosité) et du système de qualité éventuellement mis en place dans la société qui désire commercialiser les appareils sur le marché européen.

La proposition de considérer un dispositif comme « médical » émane du fabricant et découle de l'utilisation envisagée, mais doit être validée par l'AFSSaPS.

En effet, l'article R. 665-5 du CSP, définit la destination d'un DM comme l'utilisation à laquelle un DM est destiné et ce, conformément aux indications fournies par le fabricant.

Ces indications figurent au niveau de l'étiquetage, de la notice d'utilisation et des matériels promotionnels. Par exemple, les gaz médicaux, utilisés en coeliochirurgie, sont considérés comme des dispositifs médicaux, alors que s'ils sont employés en réanimation-ventilation, ce sont des médicaments.

8.2.2. Classification des DM

Selon la directive 93/42/CEE, les règles d'application sont les suivantes :

- Les règles de classification s'appliquent en fonction de la destination des dispositifs ;

- Si le dispositif est destiné à être utilisé en combinaison avec un autre dispositif, les règles de classification s'appliquent séparément à chacun des dispositifs ;

- Les accessoires sont classés en tant que tels, indépendamment des dispositifs avec lesquels ils sont utilisés ;

- Le logiciel informatique commandant un dispositif ou agissant sur son utilisation relève automatiquement de la même classe ;

- Si le dispositif n'est pas destiné à être utilisé exclusivement ou essentiellement dans une partie spécifique du corps, il doit être considéré et classé suivant l'utilisation la plus critique telle que spécifiée ;

- Si du fait des utilisations indiquées par le fabricant, le dispositif relève de plusieurs règles, celle qui s’applique est la plus stricte, le dispositif étant classé dans la classe la plus élevée.

Le processus de classification peut être complexe et il dépend de l'interprétation de chaque règle telle qu'appliquée à un dispositif en particulier.

C’est le fabricant qui détermine quelles règles s'appliquent à son produit et qui est responsable de sa classification.

Il est important qu'il le fasse au début du processus étant donné que c'est à partir de ce moment que sont déterminées les méthodes d'évaluation de la conformité qui pourront être choisies pour ce produit ainsi que la documentation technique requise.

On peut résumer le principe de la classification par le tableau suivant :

Classes	Types de dispositif	Risque
Classe I	Dispositif non invasif Dispositif invasif utilisé en continu < 1h Dispositif stérile avec fonction de mesure	Risque FAIBLE ↓ Risque ELEVE
Classe IIa	Dispositif invasif utilisé en continu entre 1h et 30 jours	
Classe IIb	Dispositif implantable (> 30 jours)	
Classe III	Dispositif fabriqué à partir d'un tissu d'origine animale ou avec un médicament	

8.2.3. Application aux gaz

L'argon médical chirurgical est un dispositif médical de classe IIa en vertu de la règle 6 de la Directive 93/42/CEE : "tous les dispositifs invasifs de type médical chirurgical destinés à un usage temporaire font partie de la classe IIa".

Le dioxyde de carbone utilisé en cœlioscopie est un dispositif médical de classe IIa en vertu du paragraphe 1 de la règle 7 : “tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage à court terme appartiennent à la classe IIa”.

L’azote liquide et le Protoxyde d’azote médical cryogénique sont utilisés en dermatologie et font partis de la classe IIa d’après la règle 4 : « tous les dispositifs non invasifs qui entrent en contact avec la peau lésée appartiennent à la classe IIa »[4]

[4] Cf. Indication des gaz dans la partie INTRODUCTION

8.2.4. Obtention du marquage CE

Le sigle CE signifiait à l'origine *Conformité Européenne*. L'apposition de cette marque indique donc la conformité du produit aux exigences essentielles de ces directives.

Le marquage CE permet aux gaz à usage médical certifiés Conformité Européenne d'être commercialisé sans restriction dans l'espace économique européen. Les gaz destinés à l'exportation en dehors du marché commun ne sont pas soumis à l'obligation de marquage CE. En cas de non respect des dispositions obligatoires, le fabricant ou son mandataire encoure des pénalités et des poursuites judiciaires.

Le LNE/G-MED est l'organisme national de référence pour la certification dans le domaine médical. Il est habilité par l'AFSSaPS et accrédité par le COFRAC et le CCN (Conseil Canadien des Normes).
L'organisme de certification G-MED résume les procédures d'obtention du marquage CE par les schémas suivant :

Figure 16:Processus de certification

8.2.5. Intérêt du marquage CE

L'intérêt du marquage CE est multiple, il implique :

- L'application du principe de libre circulation des biens ;
- La garantie des besoins de santé publique ;
- La garantie de la surveillance de la qualité ;
- La détention d'un observatoire européen de matériovigilance ;
- La mise sur l'espace économique européen des produits sans autorisation préalable ;
- La simplification les procédures (suppression des homologations pays par pays) ;
- La simplification l'action commerciale.

8.2.6. Implication du marquage CE

Pour tous les dispositifs médicaux, l'obtention marquage CE pour un produit nécessite pour le fabricant de :

- Respecter les exigences essentielles des directives EN 93-42 et EN 98-79: «CE symbole de ce respect» ;
- Respecter un système d'assurance qualité spécifique à la conception, fabrication, distribution des D.M et D.M.D.I.V (modèle de système d'assurance qualité : application de la norme ISO 13485) ;
- Faire intervenir un organisme notifié, autorisé par l'un des états membres, pour valider ce système d'assurance qualité ;
- Respecter un système particulier d'analyse de risques applicable à ces produits (Norme EN 1441) ;

- Respecter les normes européennes harmonisées pour ces activités ;
- Respecter les monographies de la pharmacopée européenne.

Pour les gaz à usage médical, cela implique aussi de:

- Etablir un certificat de conformité aux exigences essentielles de la directive européenne correspondante pour chaque produit ;
- Organiser la vigilance de son marché selon des contraintes plus ou moins élevées en fonction des états membres (responsabilité pénale du correspondant de matériovigilance en France) ;
- Déclarer obligatoirement aux autorités compétentes de l'état membre tout incident ayant ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient (sans délai en France) ;
- Organiser un système de traçabilité performant du dossier de fabrication au client final ;
- Organiser un système performant de retrait de lot, et un système efficient de mesures correctives.

8.3 Les matières premières

La diversification des sources d'approvisionnement a exigé de la part des autorités de santé des mesures de protection complémentaires de santé publique afin de permettre notamment à la Pharmacopée Européenne de continuer à jouer son rôle de référence en matière de définition du principe actif.

Il est par ailleurs essentiel pour le fabricant d'une substance de disposer d'un certificat lui permettant d'apporter la garantie du respect de la confidentialité de l'information et la preuve de la qualité de cette substance.

A ce jour, deux procédures existent : la procédure communautaire du dossier de référence européen (European Drug Master File ou EDMF), dont l'objectif principal est de protéger un savoir-faire de valeur, relatif à la production et le certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP), qui permet au fabricant d'une substance d'apporter la preuve que la qualité de cette substance est convenablement fabriquée selon la monographie correspondante.

Les textes réglementaires, pris en application des articles L.5138-1 à L.5138-5 du code de la santé publique (CSP) introduisent un certain nombre de dispositions notamment :

- Une procédure de déclaration des activités de fabrication, d'importation ou de distribution des MPUP auprès de l'Agence du médicament ;

- Un dossier descriptif joint à cette déclaration ;

- Le principe de conformité aux spécifications de la pharmacopée pour les MPUP ;

- L'obligation pour un certain nombre d'utilisateurs de MPUP de n'utiliser en tant que matière première que des substances actives (SA) et dans le cas du médicament à usage humain, certains excipients fabriqués et distribués conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ;

- La délivrance de certificats de conformité aux BPF pour les activités de fabrication de SA et d'un droit perçu par l'Agence du médicament dans le cadre des inspections réalisées à la demande de l'industrie en vue d'obtenir un certificat de conformité aux BPF.

8.3.1. L'EDMF

L'EDMF a été crée à partir de la directive 75/318/CEE en mai 1993. C'est est un document renfermant des informations sur le mode de préparation d'une substance active médicamenteuse et sur la qualité de celle-ci.

Il est obtenu par le fabricant de cette substance active et est utilisé lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament. Il sert alors à expliquer la façon dont a été fabriquée la substance active et à permettre aux experts de vérifier la qualité de cette substance.

Un EDMF comporte une partie ouverte accessible à l'acheteur de la substance active, et une partie fermée uniquement accessible aux autorités qui examinent l'EDMF pour déterminer la qualité de la substance. La partie fermée contient les informations les plus confidentielles, relevant du savoir-faire particulier de l'entreprise.

A noter qu'un EDMF n'est jamais évalué en tant que tel : il est toujours déposé en même temps qu'une demande d'AMM et est donc évalué à chaque fois. L'examination est faite par l'autorité nationale où est faite la demande d'AMM (l'AFSSaPS pour la France), ou par l'agence européenne du médicament (EMEA : European Medicines Agency) dans le cas d'une procédure centralisée de demande d'AMM.

8.3.2. Le CEP

Pour obtenir un CEP, le fabricant d'une substance dépose auprès de la DEQM (direction européenne de la qualité du médicament) un dossier technique décrivant le produit, son mode fabrication, les contrôles effectués... Celui-ci est évalué par des membres de la DEQM et le site de fabrication est inspecté par une des agences européennes.

Le CEP a été crée en 1994 selon les recommandations de la directive 2001/83/EC et 2001/82/EC. Il est constitué de 2 pages et parfois des méthodes d'analyses complémentaires. Il dispose d'un cartouche devant être rempli par le titulaire du CEP afin de déclarer pour quel médicament il est destiné.

L'avantage du CEP par rapport à l'EDMF tient du fait qu'il est évalué qu'une seule fois par une autorité indépendante : la Pharmacopée Européenne. De ce fait, l'agence et le laboratoire pharmaceutique gagnent un temps considérable sur l'évaluation du médicament. Le CEP représente donc une sorte de garantie de qualité et est donc fortement utilisé pour les principes actifs, surtout s'ils sont produits dans certains pays (comme l'Inde ou la Chine).

Les données d'un EDMF ou d'un CEP sont rigoureusement identiques, de même que le format de présentation : le CTD (common technical document). Ils sont à inclure dans la partie « «drug substance » du module 3 du dossier d'AMM.

Chaque pays, dans lequel le dossier d'AMM est soumis, peut faire l'objet de remarque et de question sur l'EDMF contrairement au CEP qui lui est accepté sans possibilité de questions complémentaires.

Un EDMF peut être rédigé pour une substance décrite dans la pharmacopée européenne ou non. Par contre, pour un CEP, il faut obligatoirement que la substance soit inscrite à la Pharmacopée Européenne ou non.

C'est pourquoi, une substance qui serait décrite uniquement dans une monographie nationale ne peut avoir de CEP, elle doit donc passer obligatoirement par un EDMF.

8.4 Responsabilité pharmaceutique

Le pharmacien responsable de la production est responsable de la qualité des gaz livrés en bouteille jusqu'à la rupture des dispositifs d'inviolabilité, ensuite c'est le pharmacien responsable de la dispensation du produit au patient qui engage sa responsabilité.

En ce qui concerne les médicaments livrés pour des récipients fixes (l'AMM couvre uniquement le contenu), le pharmacien du fournisseur est responsable de la qualité du gaz jusqu'à la vanne de sectionnement général de la source en service ou en attente. Le pharmacien de l'établissement (hôpital…) est lui responsable de cette vanne de sectionnement jusqu'à la prise murale du patient.

Enfin, dans le cas des gaz à usage médical sans statuts (ni médicaments, ni dispositifs médical), le pharmacien de l'établissement doit lui-même procéder aux contrôles qualité dès la réception

8.5 La notion d’établissement pharmaceutique chez les fabricants et les distributeurs en gros de gaz médicinaux

L’établissement pharmaceutique est défini par l’Art L5124-1 du Code de la Santé Publique :
« la fabrication, l’importation, l’exploitation des médicaments ne peuvent être effectués que dans un établissement pharmaceutique, placé sous la responsabilité d’un pharmacien responsable ».

Lorsqu’une entreprise ou un organisme comporte plusieurs établissements pharmaceutiques, chacun d’entre eux fait l’objet d’une autorisation distincte.

- **Le fabricant**

Toutefois, les établissements pharmaceutiques se livrant à la fabrication ou à l'importation de gaz à usage médical peuvent comprendre, sans qu'il soit besoin d'une autorisation distincte :

1° Des réservoirs de stockage et équipements de contrôle associés situés dans l'enceinte de l'entreprise qui leur fournit la matière première.

2° Des réservoirs de stockage situés dans des lieux dépendants des établissements ou organismes disposant d'une pharmacie à usage intérieur, des distributeurs en gros de gaz à usage médical ou des personnes habilitées.

3° Des locaux de stockage de gaz conditionné servant de relais entre le site fabricant et les destinataires de distribution, à condition que la sécurité de ces locaux soit garantie.

Les locaux et réservoirs mentionnés aux 1°, 2° et 3° sont sous la responsabilité du pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique.

- **Les distributeurs en gros**

Les établissements se livrant à la distribution en gros de gaz à usage médical peuvent, dans les mêmes conditions, comprendre des réservoirs situés dans des lieux dépendant des établissements ou organismes disposant d'une pharmacie à usage intérieur ou des personnes habilitées.

L'autorisation d'ouverture précise la catégorie prévue à l'article R. 5124-2 au titre de laquelle elle est accordée. Une seule autorisation peut être accordée au même établissement au titre de plusieurs catégories.

Lors de la mise en place de l'AMM pour les gaz médicinaux, les industries pharmaceutiques et l'AFSSaPS ont crée la notion d'établissement pharmaceutique à géométrie variable ou établissement pharmaceutique éclaté.

L'établissement pharmaceutique est propriétaire des conditionnements contenant les gaz médicinaux (bouteilles, cadres de bouteille, réservoir et évaporateurs fixes ou mobiles). Le titulaire de l'AMM doit donc s'engager sur la maintenance, l'historique et la traçabilité de ses emballages partout où ils se trouvent.

Les réservoirs et les évaporateurs fixes présents chez le client sont dans le champ de compétence du pharmacien responsable du site de production. Celui-ci est responsable de la distribution jusqu'à l'établissement de santé.

L'entreprise productrice de médicaments gazeux comprend alors le site de production, le site de conditionnement et tous les évaporateurs ou réservoirs présents chez chaque client.

Chaque année, le fabricant fourni un état des lieux décrivant notamment tous les sites dépendants du centre de production.

9. CONCLUSION

Les gaz à usage médical représentent un ensemble très hétérogène, parfois difficile à appréhender sur le plan réglementaire. De part leurs propriétés physiques particulières, ces produits sont soumis à des exigences et des contraintes qui sont basées sur plusieurs directives européennes relatives aux produits de santé et, pour certaines, spécifiques aux gaz. Le but est d'assurer aux patients un niveau de qualité et de sécurité élevé des produits.

En 1992, les autorités de santé françaises ont été à l'origine de la mise en place du statut médical des gaz, les positionnant comme médicaments. Cette réforme a permis de fixer les règles de fabrication et de distribution de ces produits, règles que la majorité des pays européens ont d'ailleurs transposées.

Nous avons vu que les gaz à usage médical pouvaient cependant avoir différents statuts selon leur utilisation:

- Médicament
- Dispositifs médicaux
- Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
- Matière première à usage pharmaceutique

chacun devant se conformer aux exigences de fabrication et de distribution qui leurs sont attribués.

Le gaz à usage médical est un produit peu connu et peu enseigné malgré les quantités utilisées qui représentent une part importante des médicaments administrés à l'hôpital.

C’est aussi un secteur en pleine évolution technique et réglementaire dont les aboutissements sont loin d’être atteints et qui continue de bousculer les limites des textes pensés et rédigés pour le médicament.

10. BIBLIOGRAPHIE

Textes officiels :

1) Bonnes Pratiques de Fabrication, Annexe 6, *fabrication des gaz à usage médical* BO 2009/9 bis AFSSAPS, 2009
2) Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain et des produits BO N° 2000/9 bis, AFSSAPS, 2009
3) Directive 93/42/CEE, Conseil des communautés européennes, le 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux (JO n° L 169 du 12 juillet 1993)
4) Directive 2004/27/CE, Conseil des communautés européennes, 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO n° L 136/34 du 30 avril 2004)
5) Directive 2003/94/CE, Conseil des communautés européennes, du 8 octobre 2003, établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (JO L 262/22 du 14 octobre 2003)
6) Décret n°2008-834 du 22 août 2008 relatif aux établissements pharmaceutiques et à l'importation de médicaments à usage humain (JO n°0197).
7) La loi N° 2007-248 du 19 février 2007 « portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament» (JO 27 février 2007)

8) Directive 2001/82/CE, Conseil des communautés européennes, le 21 novembre 2001, relative aux médicaments vétérinaires (JO n° L 311/1 du 28 novembre 2004)

9) Directive 2001/83/CE Conseil des communautés européennes, le 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne les compétences d'exécution conférées à la Commission (JO n° L – 311 du 28 novembre 2004)

10) Directive 75/318/CEE, Conseil des communautés européennes, 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques, Modifié par 393 L0039 (JO L 214, le 24 aout 1993 p.22)

11) Directive 98/79/CE, Conseil des communautés européennes, du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (JO n° L 331 du 07/12/1998 p. 0001 – 0037)

12) Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use, Volume 4, *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union,* Medicinal Products for Human and Veterinary Use, EudraLex, 2010

13) Norme européenne NF EN ISO 13485 relative aux Dispositifs médicaux - Système de management de la qualité -. Exigences relatives aux systèmes à des fins réglementaires, AFNOR, 2003

14) Norme européenne NF EN 1089-3 relative aux Bouteilles à gaz transportables - Identification de la bouteille à gaz (GPL exclu) - Partie 3 : *code couleur,* AFNOR, 2008

Articles de loi:

15) Article R. 665-5 du code de la santé publique, Code de la santé publique, 17ième édition, Paris, Edition DALLOZ, 2009.
16) Article L.4211-5 du code de la santé publique, Code de la santé publique, 17ième édition, Paris, Edition DALLOZ, 2009.
17) Article L.5111 du code de la santé publique, Code de la santé publique, 17ième édition, Paris, Edition DALLOZ, 2009.
18) Article L.5121-5 du code de la santé publique, Code de la santé publique, 17ième édition, Paris, Edition DALLOZ, 2009.
19) Article L.5124 du code de la santé publique, Code de la santé publique, 17ième édition, Paris, Edition DALLOZ, 2009.
20) Article L.5136-3 du code de la santé publique, Code de la santé publique, 17ième édition, Paris, Edition DALLOZ, 2009.
21) Article L.5138 du code de la santé publique, Code de la santé publique, 17ième édition, Paris, Edition DALLOZ, 2009.
22) Article L.5175-2 du code de la santé publique, Code de la santé publique, 17ième édition, Paris, Edition DALLOZ, 2009.
23) Articles 4 à 9 de l'ordonnance n° 2005-1087 relative aux établissements publics nationaux à caractère sanitaire et aux contentieux en matière de transfusion sanguine, 2005.
24) Article 10 de la directive 95/25/CEE, Conseil des Communautés européennes du 31 mars 1992, relative à la distribution en gros des médicaments (BOMES n° 2000/9bis).

Articles de périodique:

25) LE CLOIREC P, le CO2 (dioxyde de carbone), Les techniques de l'ingénieur, Chapitre 5.1 *Enrichissement capture du CO2 dans les fumées*, 2008.
26) PETIT P, Séparation et liquéfaction des gaz, Les techniques de l'ingénieur, Chapitre 2 *technique de séparation des gaz*, 1995.
27) RENOUX A et BOULAUD D, physique des aérosols, Les techniques de l'ingénieur, Chapitre 1 *quelques rappels de théorie cinétique des gaz*, 2003.

Ouvrages :

28) Air Liquide, Encyclopédie des gaz, éditions ELSEVIER, 2002 – p.1019
29) Air Liquide, Encyclopédie des gaz, éditions ELSEVIER, 2002 – p.1079
30) Air Liquide, Encyclopédie des gaz, éditions ELSEVIER, 2002 – p.1053
31) BRIAND B., Recommandations relatives à la traçabilité des bouteilles de gaz médicinaux, 2010
32) DAUPHIN A. et SEGUI M., Les gaz à usage médicaux, Paris, Editions ARNETTE, 1991 – p 14
33) DAUPHIN A. et SEGUI M., Les gaz à usage médicaux, Paris, Editions ARNETTE, 1991 – p 69
34) DESPREZ M. et SUBIELA D., La mise en œuvre des standards et de la réglementation pour assurer la traçabilité des gaz médicaux, Linde Gas Therapeutics, 2009
35) FILLIOZAT J., La doctrine classique de la médecine indienne, Paris Imprimerie Nationale, 1949.

36) SINGER C., A short history of scientific ideas to 1900, London, Oxford, 1959.

Sites internet:

37) AFNOR web site - URL http://www2.afnor.org/espace_normalisation/structure.aspx?commid=750 – avril 2010

38) AFSSAPS web site – URL: http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4ffe3f3efb283bc45704d5708953185a.pdf - Mars 2010

http://www.afssaps.fr/ Note explicative des textes pris en application des articles L.5138-1 à L.5138-5 du code de la santé publique (13/10/2008) –Mars 2010

39) Air Liquide web site – URL http://www.gaz-industriels.airliquide.com/fr/votre-activite/pharmacie-biotechnologies.html - février 2010

40) Air Products web site – URL http://www.airproducts.fr/healthcare/ - mars à juillet 2010

41) CEFIC/APIC web site – URL http://apic.cefic.org/pub/Position%20paper%20on%20requests%20for%20statements%20Oct04.pdf – Janvier 2010

42) CIP: Club Inter Pharmaceutique web site – URL: http://www.cipclub.org/institutionnel/fr/rencontres/pdf/Intervention-JLorenzi LaLegislationDeLaDistributionCip.pdf - mai 2010

43) GMED web site – URL:
www.gmed.fr - avril 2010
44) Linde web site – URL
http://dm.agamedical.fr/html/1-6331-Soins-hospitaliers.php - juin 2010

11. ANNEXE

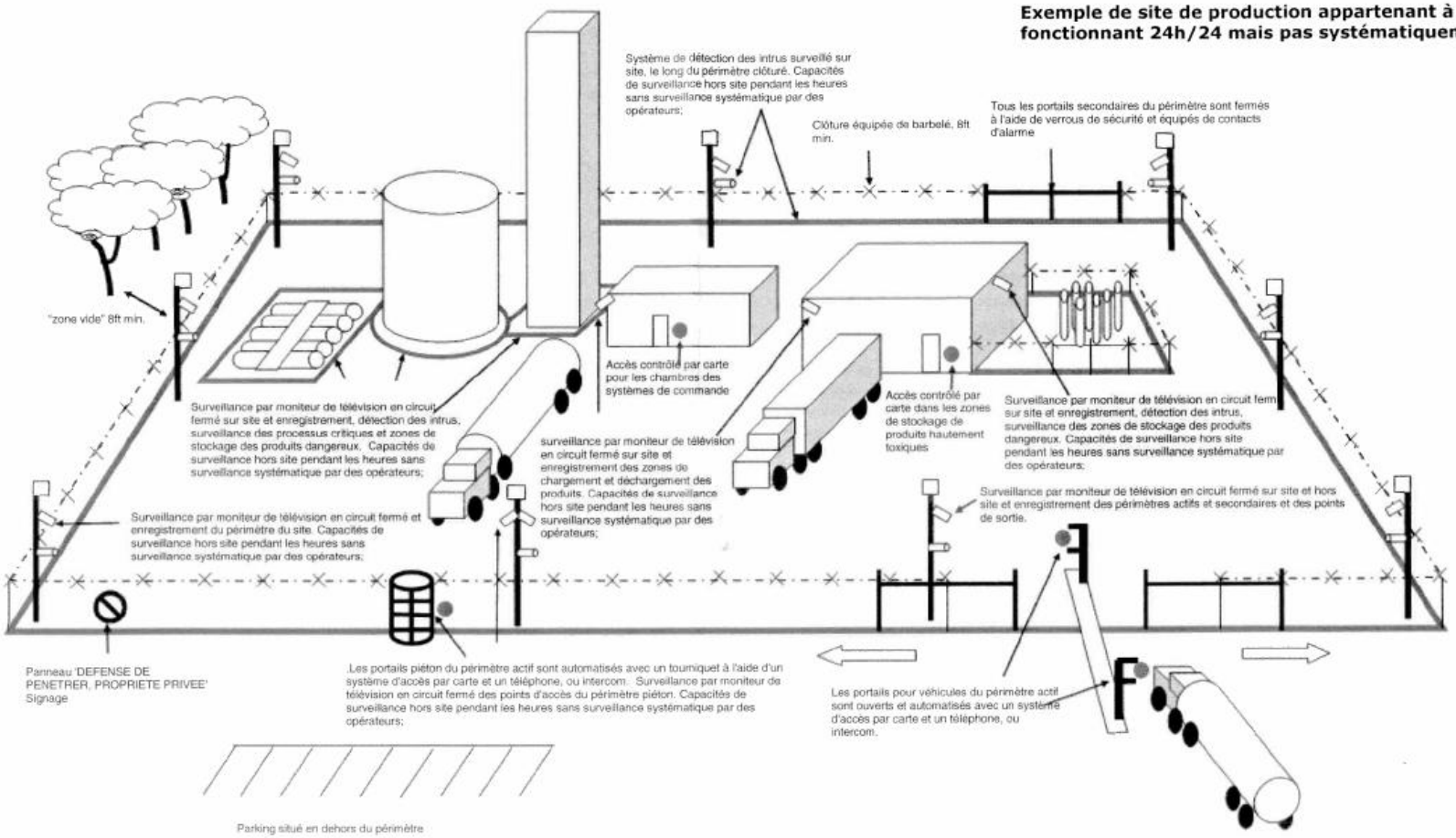
Liste des annexes :

- ✓ Annexe 1 Sécurisation des locaux
- ✓ Annexe 2 Vanne à manodétendeur intégré
- ✓ Annexe 3 Minivrac
- ✓ Annexe 4 Robinet à clapet anti retour
- ✓ Annexe 5 Rampes de remplissage
- ✓ Annexe 6 Couleur d'ogive des bouteilles à gaz

Annexe 1:

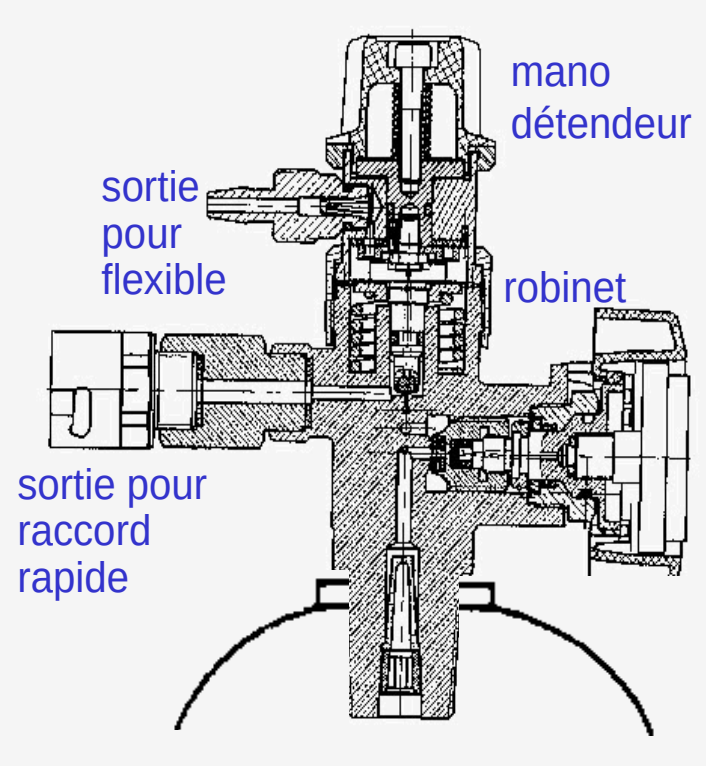
Sécurisation des locaux

Exemple de site de production appartenant à APCI, fonctionnant 24h/24 mais pas systématiquement



Annexe 2 :

Valve à manodétendeur intégrer



Annexe 3 :
Minivrac[5]

- **Qu'est ce que c'est ?**

C'est un réservoir mobile à double paroi, isolé sous vide et réalisé en acier inoxydable de haute qualité.

Robuste et autonome, le MINIVRAC peut contenir jusqu'à 180 litres de produit cryogénique, que l'on peut utiliser aussi bien à l'état liquide que gazeux grâce à un vaporisateur incorporé.

Fiable et professionnel, le MINIVRAC constitue un moyen pratique pour stocker de l'Oxygène, de l'Azote ou de l'Argon avec un encombrement réduit par rapport aux stockages traditionnels.

- **L180 : le MINIVRAC Basse pression pour soutirage liquide :**

Si l'application requiert du gaz sous forme liquide, il suffit de connecter le flexible sur la sortie liquide du MINIVRAC et le liquide est directement disponible à des températures cryogéniques.

- **M180 : le MINIVRAC Moyenne pression pour soutirage gazeux :**

Grâce à un stockage sous forme liquide, le MINIVRAC offre l'équivalent de 10 à 13 bouteilles standards B50 soit environ 130 m3 de gaz.

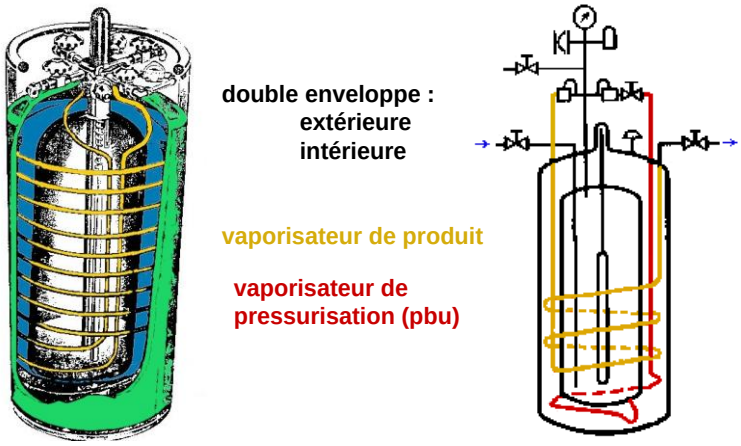
---

[5] Informations Air Products

Le vaporisateur incorporé du MINIVRAC permet de soutirer le produit à l'état gazeux à moyenne pression. Il assure un débit continu de 10 m3/heure et peut supporter des pointes de 20 m3/heure pendant 10 minutes. Un vaporisateur additionnel permet d'obtenir des débits plus importants, jusqu'à 25 m3/heure en continu et plus.

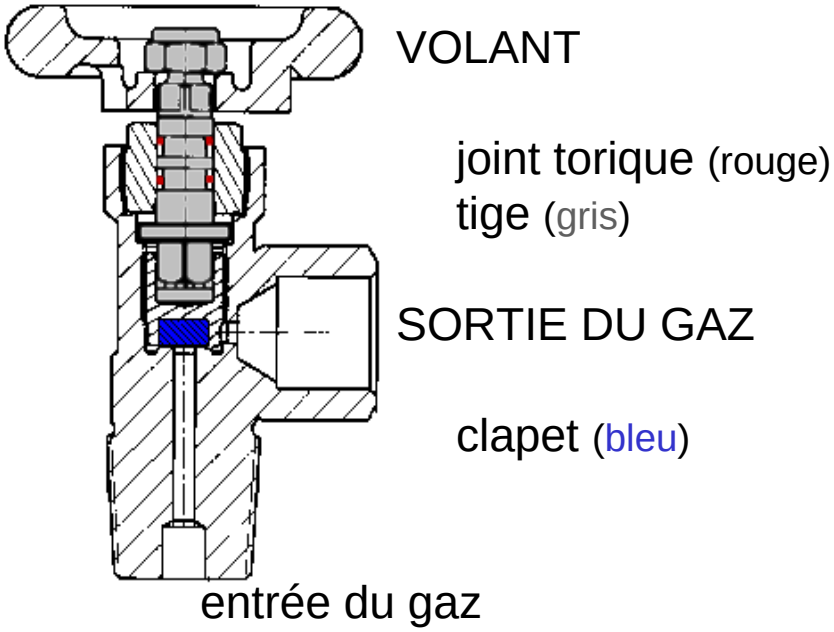
Pour les utilisations ne tolérant aucune interruption de fourniture, l'utilisation d'une centrale à inversion automatique garantit la continuité en toute sécurité.

La construction du minivrac



Annexe 4:

Robinet à clapet anti retour



Annexe 5 :

Rampe de remplissage

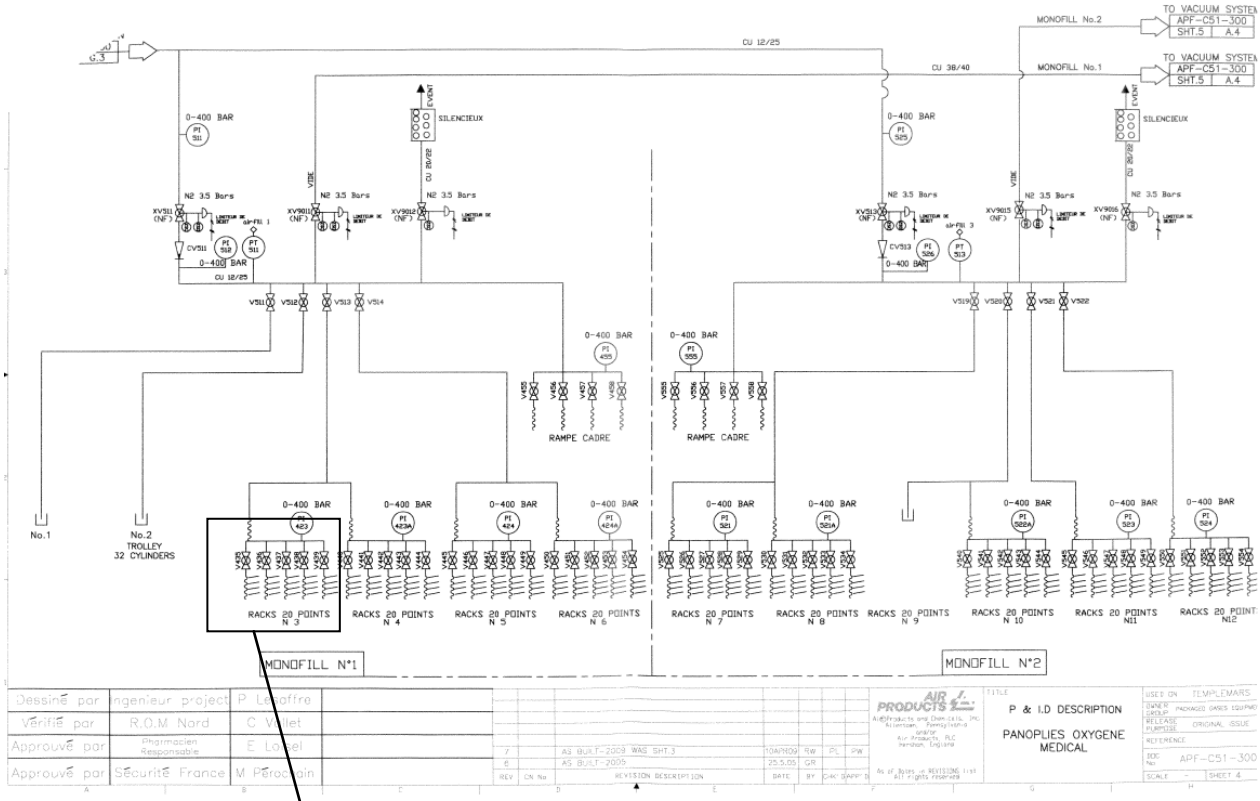


Schéma Air Products

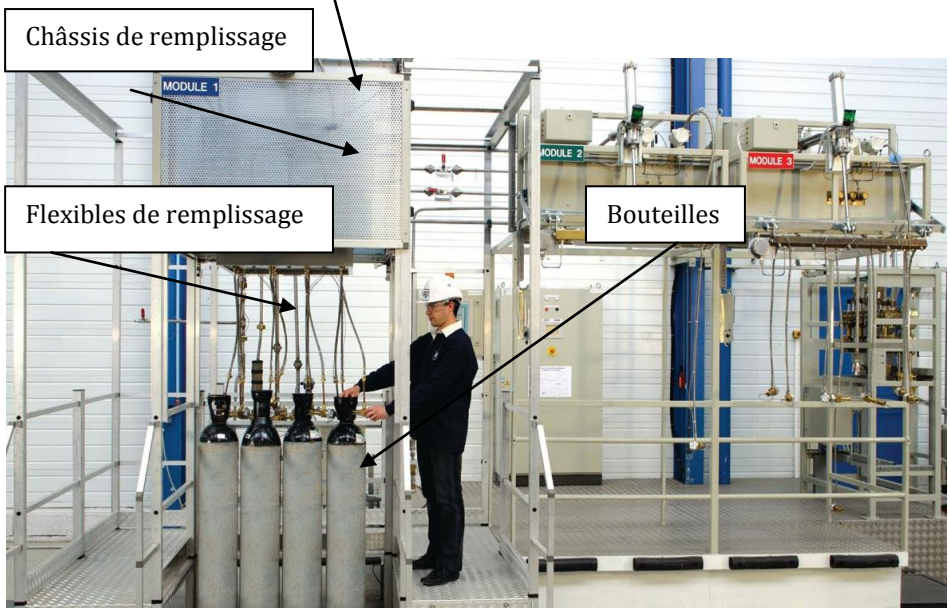


Photo d'une rampe de remplissage Cryostar®

Annexe 6 :

Couleur d’ogive des bouteilles à gaz

INFORMATIONS GENERALES

COULEURS D'OGIVES DES BOUTEILLES À GAZ

Pour l'application en France

Principes

La norme NF-EN 1089-3 remplace les normes françaises NFX 08-106 et NFX 08-107. Elle établit un nouveau système de codage par couleur pour l'identification du risque associé au contenu d'une bouteille à gaz (toxique et/ou corrosif, inflammable, oxydant, inerte).

Pour les gaz industriels, elle retient la couleur qui identifie le risque principal. En conséquence, les anciennes bandes de couleurs secondaires sont supprimées.

Pour les gaz médicaux et respirables, elles retient une seule couleur, à l'exception de mélanges indiqués ci-après. Seule l'ogive de la bouteille reçoit la couleur de risque. Les bouteilles réunies en cadres et batteries ne sont pas traitées dans ce document. Son application ne couvre pas les extincteurs et les bouteilles contenant des gaz de pétrole liquéfiés ou des hydrocarbures halogénés.

Règle générale : Les principales couleurs de risque sont :

Toxique et/ou corrosif	jaune		Oxydant	bleu clair
Inflammable	rouge		Inerte (air et asphyxiant)	vert vif

Cas particuliers
Les gaz suivants ont une couleur spécifique : Acétylène - Oxygène - Protoxyde d'azote (N_2O) - Argon - Azote - Dioxyde de carbone (CO_2) - Hélium

Ce qui ne change pas

Les gaz courants qui ne changent pas sont :

Oxygène	Blanc	Dioxyde de carbone	Gris
Azote	Noir	Protoxyde d'azote	Bleu foncé
Acétylène	Marron	Hélium	Brun
Hydrogène	Rouge		

Ce qui change

Gaz industriels

	Avant	Après
Argon	Jaune	N Vert foncé
Krypton Néon Xénon	Marron en général	N Vert vif

	Avant	Après
Ammoniac Chlore Chlorure d'hydrogène Monoxyde d'azote Monoxyde de carbone Arsine Fluor Phosphine Dioxyde de soufre	Vert ou orange	N Jaune

TOME 1

AIR LIQUIDE

Gaz et mélanges respirables (médicaux ou non)

La disposition des couleurs change* comme ci-dessous. De plus, la couleur blanche est réservée pour le fût des bouteilles de gaz et mélanges médicaux*.

Air ou air synthétique :
Blanc/Noir

Oxygène/Hélium
Blanc/brun

Oxygène/dioxyde de carbone
Blanc/Gris

Oxygène/Protoxyde d'Azote
Blanc/Bleu foncé

* Pour les gaz médicaux, l'application de ces dispositions est soumise à l'approbation des autorités compétentes.

Mélanges

Une seule couleur par ogive : celle du risque principal.

Les mélanges toxiques deviennent Jaune

Les mélanges inflammables deviennent Rouge

Les mélanges oxydants deviennent Bleu clair

Les mélanges inertes deviennent Vert vif

Ce qui change

Tous les mélanges industriels auront une ogive monocolore. Les ogives des bouteilles, peintes avec ces nouvelles couleurs, comporteront deux lettres N marquées en opposition.

La couleur du fût (corps de la bouteille) est libre, **mais ne peut pas être blanche pour un gaz industriel.**

La phase de transition peut durer jusqu'en mai 2006. Pendant cette période, les deux systèmes peuvent être utilisés.

N = NOUVEAU, indique un changement de couleur

Changements critiques

Couleur de risque	Ancien système français	Nouveau code européen	Couleur de risque	Ancien système français	Nouveau code européen
toxique corrosif	vert ou autre couleur	N jaune	inerte (air et asphyxiant)	jaune ou multicolore	N N vert vif ou vert foncé

Attention : Les raccords de sortie sont inchangés. En conséquence, l'application de la nouvelle norme n'entraîne pas l'utilisation de raccords intermédiaires.

Air Liquide se réserve le droit d'apporter, sans préavis, toute modification jugée nécessaire aux spécifications ci-dessus. (voir "Informations Générales")

Conception - Réalisation A de C - 12/99

Réf. : 191 050 50

AIR LIQUIDE
GAZ INDUSTRIELS SERVICES
9, avenue Descartes - BP 19
92352 Le Plessis Robinson Cedex

AIR LIQUIDE

Document Air Liquide

12. SERMENT DES APOTHICAIRES

Faculté de Pharmacie de Grenoble

Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

THESE SOUTENUE PAR : AGATHE MULLIE

TITRE:
LES GAZ A USAGE MEDICAL, DES PRODUITS THERAPEUTIQUES PAS COMME LES AUTRES : ASPECTS SPECIFIQUES DE L'APPLICATION DE LA LEGISLATION PHARMACEUTIQUE, DE SON ENREGISTREMENT A SA DISTRIBUTION

CONCLUSION

Les gaz à usage médical représentent un ensemble très hétérogène, parfois difficile à appréhender sur le plan réglementaire. De part leurs propriétés physiques particulières, ces produits sont soumis à des exigences et des contraintes qui sont basées sur plusieurs directives européennes relatives aux produits de santé et, pour certaines, spécifiques aux gaz. Le but est d'assurer aux patients un niveau de qualité et de sécurité élevé des produits.

En 1992, les autorités de santé françaises ont été à l'origine de la mise en place du statut médical des gaz, les positionnant comme médicaments. Cette réforme a permis de fixer les règles de fabrication et de distribution de ces produits, règles que la majorité des pays européens ont d'ailleurs transposées.

Nous avons vu que les gaz à usage médical pouvaient cependant avoir différents statuts selon leur utilisation:

- Médicament
- Dispositifs médicaux
- Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
- Matière première à usage pharmaceutique

chacun devant se conformer aux exigences de fabrication et de distribution qui leurs sont attribués.

Le gaz à usage médical est un produit peu connu et peu enseigné malgré les quantités utilisées qui représentent une part importante des médicaments administrés à l'hôpital.

C'est aussi un secteur en pleine évolution technique et réglementaire dont les aboutissements sont loin d'être atteints et qui continue de bousculer les limites des textes pensés et rédigés pour le médicament.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 12 juillet 2010

LE DOYEN

Professeur Renée GRILLOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

NOM : MULLIE, Prénom : Agathe

LES GAZ A USAGE MEDICAL, DES PRODUITS THERAPEUTIQUES PAS COMME LES AUTRES : ASPECTS SPECIFIQUES DE L'APPLICATION DE LA LEGISLATION PHARMACEUTIQUE, DE SON ENREGISTREMENT A SA DISTRIBUTION

Grenoble, le 03 septembre 2010

RESUME

L'utilisation des gaz à usage médical s'étend de l'oxygénothérapie à la cryoconservation en passant par l'inertage lors de la fabrication de médicament. Ils sont utilisés quotidiennement dans les établissements de santé ou les industries pharmaceutiques en tant que médicament, dispositif médical, dispositif médical de diagnostic in vitro ou encore matière première à usage pharmaceutique.

Ces gaz ont des propriétés physiques particulières, c'est pourquoi la réglementation pharmaceutique précise des lignes directrices spécifiques à leur fabrication, leur enregistrement et leur distribution pour garantir un niveau de qualité et de sécurité élevé pour le patient.

Le domaine des gaz est un secteur particulier où la traçabilité se fait aussi bien sur le contenant que sur le contenu, se qui implique une évolution constante des technologies et des réglementations.

MOTS-CLES : gaz à usage médical, législation, Bonnes pratiques de fabrication-Annexe 6, distribution, traçabilité

COMPOSITION DU JURY :

Président du jury : Mr le professeur Aziz BAKRI

Directeur de thèse : Mr Eric LOISEL

Membres : M. Olivier BATMALLE
Melle Valentine DOLICQUE

ADRESSE :

43 bis route nationale
62223 SAINTE CATHERINE LES ARRAS