

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Violaine DEQUENNE

Présentée et soutenue publiquement le 20 mai 2003

**MISE EN CONFORMITE DE LA FABRICATION DE L'OXYGENE MEDICINAL
DANS UN CONTEXTE D'HARMONISATION EUROPEENNE**

Exemple espagnol

Président :

Monsieur PINEAU

Membres du Jury :

Monsieur TRUCHAUD,

Madame PREAUX

Monsieur BARRIGAULT

Nom –Prénoms : DEQUENNE Violaine, Régine, Elisabeth

Titre de la Thèse : MISE EN CONFORMITE DE LA FABRICATION DE L'OXYGENE MEDICINAL DANS UN CONTEXTE D'HARMONISATION EUROPEENNE. Exemple espagnol

Résumé de la Thèse :

Depuis les années quatre vingt dix, l'activité de santé autour des gaz à usage médical se structure et se développe. En France, en 1992, il a été rappelé que les gaz répondant à la définition de médicament étaient soumis à la législation pharmaceutique. La France a initié la démarche de mise en conformité par rapport à cette législation en commençant par séparer les deux activités : industrielle et médicale. Les gaz sont soumis à de nombreuses réglementations du fait des risques qu'ils présentent. Ainsi, en Europe, en plus de la réglementation pharmaceutique, les fabricants d'oxygène médicinal doivent tenir compte des réglementations européennes en matière de sécurité. C'est dans ce contexte que l'Espagne se lance dans la démarche de mise en conformité avec la réglementation pharmaceutique.

MOTS CLES

GAZ A USAGE MEDICAL
OXYGENE MEDICINAL
RISQUES
REGLEMENTATIONS
BONNE PRATIQUE DE FABRICATION
EUROPE

JURY

PRESIDENT : Monsieur PINEAU, *Doyen de la Faculté de Pharmacie, 1 rue Gaston Veil, Nantes*

ASSESEURS :

Monsieur Alain TRUCHAUD,

Pharmacien, Directeur du Laboratoire d'ingénierie de biologie médicale, 9 quai Monsousu, Nantes

Madame Nicole PREAUX,

Experte à la Commission des gaz à usage médical à l'AFSSAPS, Pharmacien hospitalier à l'hôpital Antoine BECKLER, 147 rue de la porte trivault, Clamart

Monsieur Noël BARRIGAULT,

Pharmacien Affaires Réglementaires AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONAL,

10 rue Cognac-jay, Paris

DEQUENNE Violaine, 31 rue de val martin, 78860, Saint Nom la Bretèche

A Monsieur Le DOYEN,
pour m'avoir accueillie à la Faculté de Pharmacie de Nantes,
mes remerciements les plus respectueux.

A Monsieur TRUCHAUD,
pour ses précieux conseils,
mes sincères remerciements.

A Madame PREAUX,
pour la qualité de ses précisions,
mes sincères remerciements.

A Monsieur BARRIGAUT,
pour sa disponibilité et ses éclaircissements
mes sincères remerciements.

A Monsieur SIMONDET,
pour m'avoir fait participer au projet de mise
en conformité des Etablissements espagnols
mes sincères remerciements,

A Monsieur BLANCHARD,
pour son soutien,
mes sentiments respectueux,

A mes parents, frère et sœurs,
Un grand merci ! pour votre soutien et votre patience!

GLOSSAIRE

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – (anciennement appelée : Agence du Médicament)

ANOXIE : diminution ou suppression de l'oxygène dans les tissus

ASPHYISIE : trouble grave d'un organisme qui manque d'oxygène, qui est en état de détresse respiratoire

CENTRALE DE DISTILLATION FRACTIONNEE DE L'AIR : installation qui à partir de l'air atmosphérique et par des procédés de purification, nettoyage, compression, refroidissement, liquéfaction et distillation, sépare l'air en oxygène, azote et argon.

CHARGE (des bouteilles de gaz) : quantité de gaz présente dans une bouteille après remplissage, exprimée en m³ pour les gaz comprimés et en kilos pour les gaz liquéfiés.

CLAPET ANTI-RETOUR : clapet muni d'un dispositif permettant un flux de gaz unidirectionnel uniquement.

DEPOTAGE : opération consistant à transférer un produit en phase liquide (oxygène, azote) d'une citerne mobile dans un stockage cryogénique fixe.

EXIGENCES ESSENTIELLES: dans les directives nouvelles approches, il n'y a plus de spécifications techniques détaillées mais seulement des règles générales, strictement indispensables pour atteindre l'objectif visé : ce sont les exigences essentielles. Celles-ci sont seules obligatoires. Ces exigences essentielles renvoient à des normes européennes non-obligatoires qui précisent techniquement les dispositions. Ces exigences essentielles figurent traditionnellement dans l'annexe I de chacune des directives nouvelles approches.

GAZ CRYOGENIQUE : gaz se liquéfiant à 1,013 bar à une température inférieure à -150°C.

GAZ EN VRAC : tout gaz destiné à être utilisé en tant que médicament, ayant passé tous les stades de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

GAZ LIQUEFIE : gaz partiellement liquide (une phase gazeuse surmontant une phase liquide) à -50°C lorsqu'il est conditionné sous pression.

GAZ MEDICINAL : tout gaz ou mélange de gaz destiné à être administré à des patients à des fins thérapeutiques, diagnostiques ou prophylactiques, exerçant son action par des moyens pharmacologiques et classé en tant que médicament.

GAZ COMPRIME : gaz entièrement sous forme gazeuse à -50°C lorsqu'il est conditionné sous pression.

IMPURETES RESIDUELLES : impuretés gazeuses provenant d'une éventuelle retropollution et subsistant après le pré-traitement des bouteilles avant remplissage.

LOT : quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit en une opération ou en une série d'opérations telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

PERIMETRE DE L'ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE : ensemble des sites dépendant du même établissement pharmaceutique à qui est accordée l'autorisation prévue par l'article L.5124-3 du Code de la santé Publique en France, et où sont effectuées des opérations pharmaceutiques sous la responsabilité du même pharmacien (fabrication, conditionnement, stockage, distribution).

PURGE : opération visant à vider et nettoyer une bouteille.

QUARANTAINE : situation des matières premières, des articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac ou produits finis isolés physiquement ou par des moyens efficaces, dans l'attente d'une décision de leur libération ou leur refus.

RAMPES DE REMPLISSAGE : équipement ou appareillage permettant de vider et de remplir simultanément un ou plusieurs récipients.

SYSTEME DE GARANTIE ET D'INVIOUABILITE : dispositif permettant d'obturer la sortie du robinet d'une bouteille de gaz médical ou de fermer hermétiquement une boîte de médicament. Ce dispositif est positionné en fin de conditionnement. L'intégrité de ce système permet de garantir que la bouteille ou le médicament n'ont pas été utilisés ni ouverts depuis leur conditionnement et leur libération.

TRACABILITE : système validé et éprouvé périodiquement qui permet de garantir le suivi et de retrouver à tout moment et quelle que soit sa localisation tout ou une partie d'un lot de produit ou de matériel.

TRANSFORMATION ADIABATIQUE : se dit d'une transformation s'effectuant sans échange de chaleur avec l'extérieur. L'ouverture brusque d'un récipient sous pression provoque une détente du gaz que l'on peut considérer comme adiabatique en première approximation.

RAPPEL DE LOT DE MEDICAMENT : opération permettant à tout moment, de façon rapide et efficace, de localiser et de rapatrier, le cas échéant, au laboratoire, tous les éléments constitutifs d'un lot de médicament, suspect ou défectueux.

RECIPIENT CRYOGENIQUE : récipient isolé thermiquement, statique ou mobile, conçu pour contenir des gaz liquéfiés ou cryogéniques. Le gaz est soutiré sous forme gazeuse ou liquide.

REEPREUVE : contrôle d'épreuve hydraulique effectué périodiquement à des fins de sécurité conformément aux règles nationales ou internationales en vue de s'assurer que les bouteilles ou les réservoirs peuvent résister à de fortes pressions.

RESEAU DE FLUIDE MEDICAL : réseau de canalisation qui véhicule le gaz de son lieu de stockage vers le lieu d'utilisation dans l'hôpital.

Depuis sa découverte, l'oxygène s'est avéré être un gaz indispensable à la fois dans le domaine industriel avec ces nombreuses applications en sidérurgie, en oxy-coupage et dans le domaine de la santé publique.

Les fabricants de gaz possédaient un même procédé de fabrication pour une utilisation double.

Aujourd'hui les fabricants de gaz se trouvent dans l'obligation de mettre en place un processus de dissociation entre ses deux secteurs puisque, lorsqu'il est administré à un patient, l'oxygène répond à la définition de médicament.

Il doit être fabriqué suivant des règles pharmaceutiques.

Les gaz sont des produits à risques autant au niveau de leur fabrication, de leur stockage et de leur utilisation. L'activité des fabricants de gaz est donc très normalisée.

L'Europe se crée. Les produits circulent. En matière de sécurité, les différents pays ont la volonté d'harmoniser leurs différentes réglementations.

Mais, actuellement, la réglementation dans le domaine pharmaceutique des gaz à usage médical est en pleine mouvance. Les différents pays ont des objectifs communs, mais certains d'entre eux sont encore à la recherche de la solution qui leur est la mieux adaptée.

Ainsi c'est au travers de l'Espagne, dans ce contexte d'harmonisation européenne, que nous verrons comment un fabricant de gaz à usage médical répond par des moyens humains, matériels et techniques aux exigences pharmaceutiques.

Pour comprendre ce contexte si particulier, je présenterai en première partie les gaz à usage médical avec leur spécificités et ensuite l'environnement réglementaire si atypique qui les entoure et dont le fabricant doit tenir compte.

PARTIE A : GAZ A USAGE MEDICAL

1. INTRODUCTION

Eléments impalpables, les gaz n'ont cessé de passionner les chercheurs de diverses disciplines. La fin du XVIII^{ème} siècle marque l'entrée dans l'arsenal thérapeutique de certains gaz nouvellement découverts dont on appréhende une application médicale.

C'est en effet en 1766 que le Pasteur Joseph Priesley¹ isole le dioxyde de carbone et présente l'existence d'un gaz impropre à la respiration : l'azote. Dix ans plus tard, il obtient le protoxyde d'azote. Ses propriétés anesthésiantes sont rapidement trouvées par Humphry DAVY. Quelques années plus tard, le suédois Carl Wilhelm Scheele découvre l'oxygène, il y reconnaît son rôle primordial dans la respiration. En 1868, l'astronome français Jules Janssen et l'astronome anglais Joseph Norman Lockyer identifient l'hélium en étudiant les raies du spectre solaire et à la fin du XIX^{ème} siècle, le chimiste anglais William Ramsay et le physicien anglais John William Rayleigh mettent en évidence l'existence de l'argon dans l'air.

Les chercheurs se sont penchés par la suite sur les procédés de synthèse de ces gaz et sur la manière dont ils pouvaient les stocker. En 1864, Euphrasie-Stanislas LIMOUSIN, pharmacien français, développe un procédé de production mobile et rapide de l'oxygène par décomposition du chlorate de potassium en présence de dioxyde de manganèse rendant possible l'oxygénothérapie et les traitements à domicile.

Par la suite, les physiciens français Louis-Paul Cailletet et Raoul Pierre Picquet réussissent à liquéfier certains gaz par l'action simultanée de hautes pressions et de basses températures. L'industriel allemand Carl Von Linde obtient industriellement l'air liquide par détente en 1896. Ce procédé sera amélioré au début du siècle suivant, en 1905, par Georges Claude qui obtient industriellement de l'oxygène par distillation après liquéfaction de l'air.

En 1898, James DEWAR, physicien et chimiste écossais invente le vase isolant à double paroi de verre argenté sous vide qui permet de conserver les liquides cryogéniques.

C'est grâce à la découverte de tels procédés, notamment celui de la liquéfaction de l'air que de nouvelles sociétés fabricant et conditionnant des gaz à échelle industrielle ont vu le jour.

¹ A.Dauphin, M.Segui – 1991 - Les gaz à usage médicaux - édité par Arnette. : 7-28

Ces sociétés comme AIR LIQUIDE, AIR PRODUCTS, AGA *Linde* ou encore PRAXAIR à vocation essentiellement industrielle (soudage, métallurgie, électronique) ont développé une activité de santé à part entière. En effet certains de ces gaz sont destinés à un usage médical. Ces gaz sont appelés gaz à usage médical. Ils présentent un certain nombre de caractéristiques² qu'il est intéressant de décrire afin de comprendre le contexte pharmaceutique si particulier vers lequel ils ont été appelés à évoluer.

² M.DONGMO - 27/09/2000 - Faculté de pharmacie de Paris XI - Thèse de docteur en pharmacie : « gaz à usage médical : réglementation et moyens de mise à disposition à l'hôpital, exemple de l'oxygène »

2. PROPRIETES DES GAZ ET APPLICATIONS EN TECHNOLOGIE INDUSTRIELLE

2.1. DEFINITIONS

Gaz³⁴ : « substance impalpable qui tend à occuper la totalité de l'enceinte qui la contient ; fluide expansible et compressible dont les molécules, n'exerçant entre elles que des forces très faibles, peuvent se déplacer librement les unes auprès des autres ».

Expansibilité : « propriété du gaz de se répartir, introduit dans un vase clos, en occupant tout l'espace offert et en engendrant en tout point une pression uniforme ».

Compressibilité : « aptitude d'un corps à diminuer de volume sous l'effet de la pression ».

2.2. RELATION PRESSION -TEMPERATURE

Les conditions d'existences⁵ des gaz sont définies par le « diagramme des phases » présenté ci-dessous. Il donne en fonction de la température et de la pression, les zones où le corps existe à l'état gazeux, solide ou liquide.

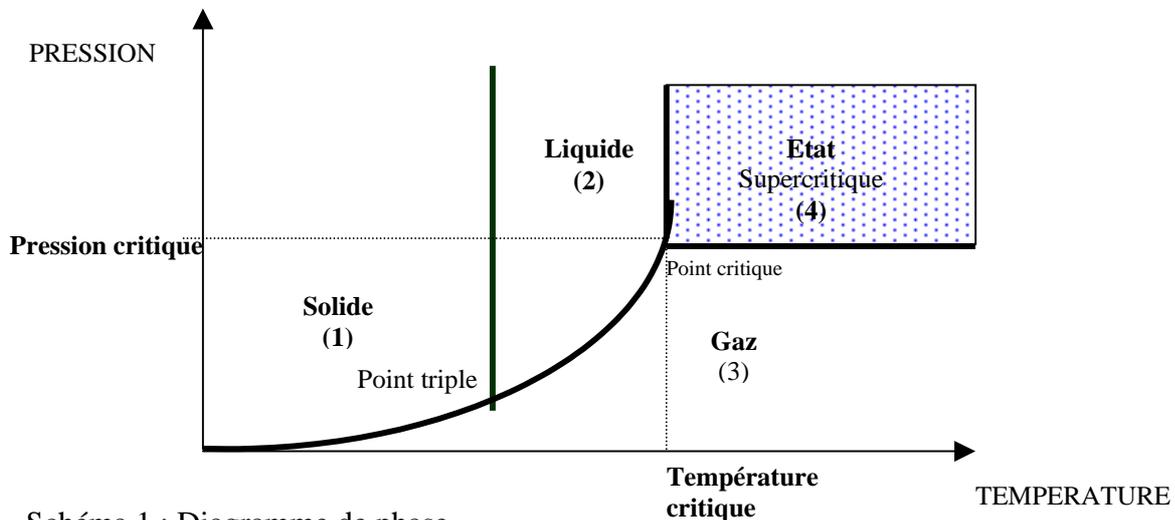


Schéma 1 : Diagramme de phase

³ Dictionnaire de la langue française – 1990 - édition hachette

⁴ Dictionnaire 6 volumes –1977 - Larousse

⁵ Marielle BASTIDE - 24 janvier 1994 - Faculté de Pharmacie de Montpellier - Thèse de docteur en pharmacie : « Conséquences économiques, juridiques et industrielles liées à son nouveau statut médicamenteux »

Le point triple⁶ correspond à l'intersection des trois courbes de :

- vaporisation (liquide \Rightarrow gaz),
- sublimation (solide \Rightarrow gaz),
- fusion (solide \Rightarrow liquide).

En ce point, les trois états solide, liquide et gazeux peuvent coexister en équilibre dans des proportions quelconques.

Le point critique⁷⁸ est caractérisé par les constantes critiques suivantes : température et pression critiques.

La température critique d'un fluide est la température au-dessus de laquelle ce fluide ne peut être liquéfié.

Comme la température de liquéfaction d'un fluide est reliée à la pression par la courbe de tension de vapeur, le point critique marque la fin de cette courbe.

Au-delà du point critique, la substance est en phase supercritique⁹, elle se trouve dans un état intermédiaire entre liquide et gaz et possède une densité semblable à celle d'un liquide et une viscosité faible, proche de celle d'un gaz. C'est dans cette phase que sont mélangés certains gaz comme le protoxyde d'azote et l'oxygène. Le mélange obtenu dans ces conditions est alors très homogène et plus stable.

Ces corps appelés « gaz » peuvent se trouver :

- à l'état solide (zone 1 du diagramme d'état) aux faibles températures pour des pressions importantes,
- à l'état liquide (zone 2 du diagramme d'état) dans des conditions de pression et de température intermédiaires,
- à l'état gazeux (zone 3 du diagramme d'état) dans les conditions normales de température et de pression.

Pour les physiciens, les conditions normales de température et de pression correspondent à une température de 0°C et à la pression atmosphérique de 1,01325 bar.

⁶ A.Houberechts - Traité de thermodynamique technique - 2^{ème} édition - page 131

⁷ J.Givauchon, P.massot, R.Bensimon - Précis de génie chimique - tome 1- Chapitre 6 « Point critique - équation d'état - fugacité » - 1960- édité par Berger-Levrault

⁸ l' AIR LIQUIDE -Encyclopédies des gaz - 1976 - édité par ELSEVIER

⁹ « Qu'est ce qu'un gaz en phase supercritique ». Eurêka - novembre 1999, n°49 bis - page 14

Le diagramme des phases montre donc :

- que tout gaz est liquéfiable par simple compression à condition que la température soit inférieure à la température critique,
- qu'un corps pur est un gaz permanent lorsque sa température critique est inférieure aux conditions normales de température,
- qu'un corps à l'état liquide est conservé sous une pression constante égale à la pression de vapeur saturante. Cette pression varie avec la température : elle augmente quand la température augmente.

Tout changement d'état s'accompagne d'un échange de chaleur :

- le passage de l'état liquide à l'état gazeux nécessite un apport de calories au système ou chaleur latente de vaporisation dont la valeur varie en fonction de la température et du corps pur considéré.
- au contraire, le passage de l'état gazeux à l'état liquide se fait avec libération de chaleur. La chaleur de liquéfaction est de valeur égale et de signe inverse.

Le principe de séparation des gaz dans une colonne de distillation, à partir de l'air liquéfié, est basé sur ces échanges de chaleur.

La vitesse de passage de l'état liquide à l'état gazeux peut être lente ou rapide selon les besoins :

- transformation lente : cas d'une simple mise à l'air. Le changement d'état est possible grâce à l'apport d'énergie extérieure.
- transformation rapide : les besoins en énergie sont importants. L'énergie extérieure n'est pas suffisante. En conséquence, le changement d'état entraîne une diminution de la température de la phase liquide retardant ainsi le processus de changement d'état. Le gaz liquéfié se refroidit d'autant plus vite que le débit est important. Pour permettre un changement d'état quel que soit les besoins de gaz, des réchauffeurs sont installés en aval des réservoirs. Ils favorisent les échanges thermiques et garantissent une continuité de fourniture. Les bouteilles, elles, sont équipées de robinets qui au débit d'utilisation ne donnent aucun signe de blocage dû au refroidissement.

2.3. RELATION PRESSION - VOLUME

Lorsque le volume diminue, le gaz se comprime, la pression augmente et le liquide apparaît. La pression reste constante tant qu'il y a un mélange liquide –gaz lors de la réduction de volume. Quand tout le gaz est liquéfié, une tentative de diminution de volume se heurte à la faible compressibilité du liquide : une petite réduction de volume entraînera une forte augmentation de pression.

2.4. EQUATION D'ETAT

La combinaison¹⁰ des lois de Boyle-Mariotte et de Gay-Lussac conduit à la relation :

$$PV = nRT$$

- P : pression absolue
- V : volume occupé par le gaz
- n : nombre de mole de gaz
- R : constante des gaz parfait : 8,314Jmol⁻¹K⁻¹
- T : température absolue exprimée en Kelvin.

Cette loi permet de déterminer le volume de gaz libéré.

En considérant l'oxygène comme un gaz parfait : une bouteille de 20 litres de capacité en eau contenant de l'oxygène à 200 bar libèrera 4m³ de gaz. A 4m³ correspondra la charge 4 mentionnée de la manière suivante : CH 4

2.5. DIVERS COMPORTEMENTS DES GAZ

Le point critique du gaz détermine son comportement en fonction des conditions de température et de pression :

- lorsque la température critique du gaz est inférieure à la température normale, le gaz peut être soit comprimé et stocké sous forme gazeuse sous pression. (Exemple : oxygène) soit stocké sous forme liquide par un abaissement de température. Il s'agit de gaz cryogénique.

Rappel : ces gaz peuvent être liquéfiés que si on est en dessous de la température critique qui est très basse. Exemple : azote, oxygène.

¹⁰ Christine Suze - 1/07/1997 - Faculté de Pharmacie de Marseille - Thèse de Docteur en Pharmacie : « Contribution à l'étude des gaz médicaux utilisés comme médicaments »

- lorsque la température critique du gaz est supérieure à la température normale : le gaz peut être stocké sous forme liquide sous pression toujours à condition de rester en dessous de la température critique. La phase liquide et la phase gazeuse à la pression de vapeur saturante coexistent. Dans tous les cas, ces gaz seront préférentiellement stockés sous une faible température de l'ordre de -20°C (les basses températures ayant l'avantage de pouvoir diminuer les pressions). Exemple : protoxyde d'azote.
- autres : les gaz particulièrement instables sont stockés sous forme dissoute dans un solvant approprié. Exemple : acétylène

La superposition des diagrammes d'état de l'oxygène et du protoxyde d'azote permet de visualiser les différents comportements des gaz en fonction de leur point critique. (schéma 2)

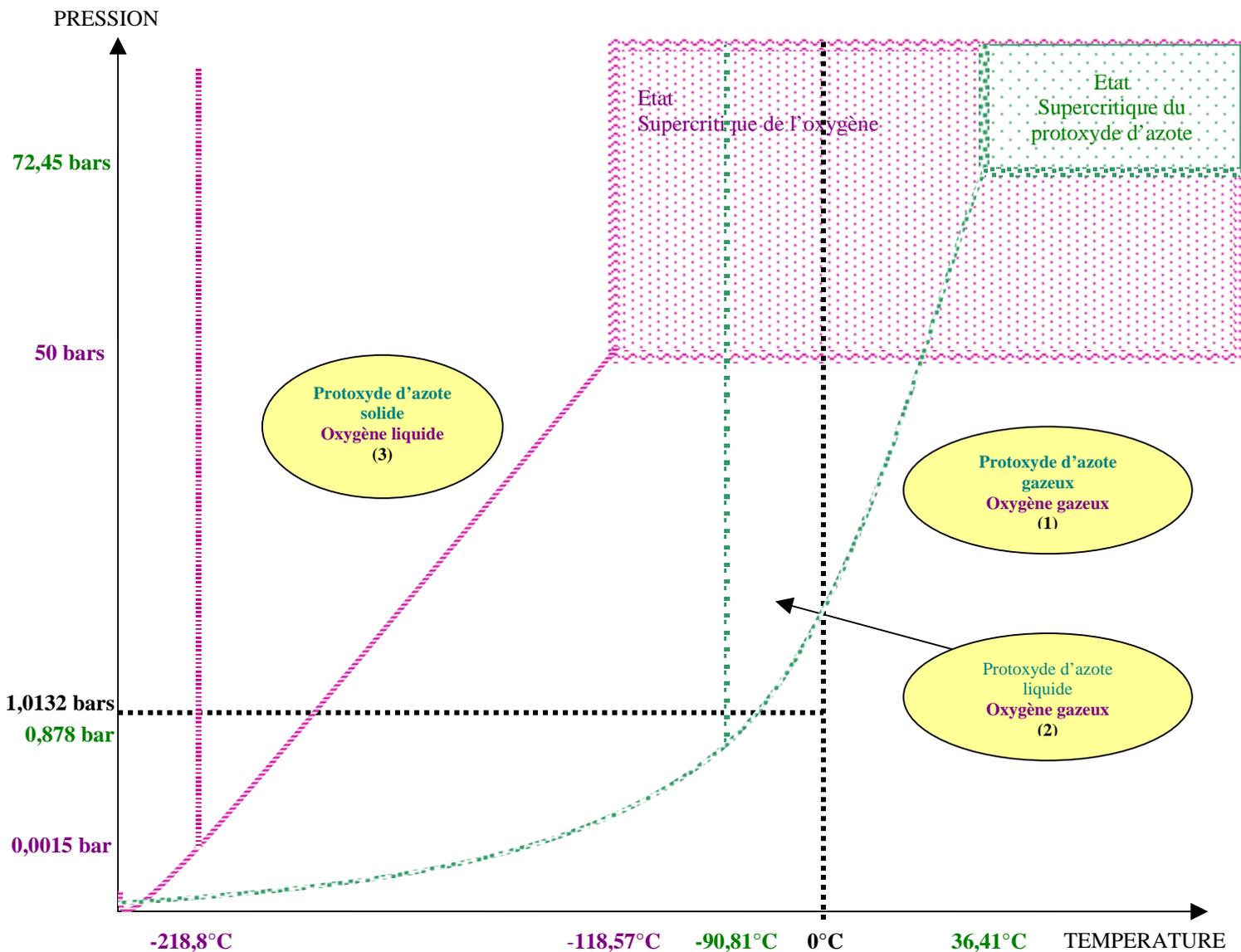


Schéma explicatif 2 : superposition du diagramme d'état de l'oxygène et du protoxyde d'azote

3. STOCKAGE DES GAZ

Le stockage des gaz est primordial et a fait l'objet de développements importants chez les fabricants de gaz. Les méthodes de stockage sont directement liées aux propriétés physiques intrinsèques des gaz. Le type d'emballage doit être approprié à la nature du gaz et tenir compte de l'utilisation et de la consommation qui en est faite.

Quelle que soit la phase dans laquelle le gaz est conditionné (phase liquide ou phase gazeuse) celui-ci est toujours inhalé sous forme gazeuse par le patient.

3.1. BOUTEILLES ET CADRES¹¹

a) Définitions

Bouteille : récipient transportable sous pression et dont la capacité en eau ne dépasse pas 50 litres.

Cadre : ensemble de bouteilles de même capacité en eau, égale à 50 litres, assemblées, maintenues dans des armatures et reliées entre elles par une lyre en cuivre recuit ou en acier inoxydable. Il s'agit d'un volume unique avec un raccord de sortie unique.

¹¹ Annex 6 to the EU Guide to the Good Manufacturing Practice : manufacture of medicinal gases.
www.europe.eu.int/eur-lex/fr/index.html

b) Etat du fluide conditionné

Les bouteilles et les cadres permettent de stocker le fluide :

- sous forme gazeuse sous une pression comprise entre 150 et 200 bars (oxygène médicinal). La pression décroît lorsque la bouteille se vide. Le volume disponible est compris entre 0.2 et 10 m³, dans les conditions normales de température et de pression. (cf. §1.4 Loi de Mariotte)
- sous forme liquide et sous faible pression (protoxyde d'azote, dioxyde de carbone). La pression est égale à la « tension de vapeur ». Elle demeure constante pendant toute la durée de consommation du gaz dans la bouteille. La seule façon de connaître la quantité restante de gaz serait de peser la bouteille avant et après soutirage. La chute de pression se produit en fin d'utilisation, de manière brutale à l'épuisement du liquide.

Un détendeur doit être intercalé entre la bouteille et un appareil d'utilisation du gaz afin de passer du gaz comprimé à un gaz basse pression compatible à l'utilisation.

c) Caractéristiques¹²

La bouteille est l'élément essentiel de conservation du gaz au cours du temps. Mobile et réutilisable, elle est la réponse aux besoins de gaz limités et discontinus.

Lorsque les consommations de gaz augmentent (à partir de 200 m³ par mois), on passe du stockage bouteille au stockage en cadre. Les cadres existent essentiellement pour l'oxygène médicinal et pour le protoxyde d'azote.

Les bouteilles à gaz doivent répondre aux exigences¹³ générales suivantes :

- pouvoir contenir un gaz et être étanche,
- être physiquement durable, ce qui signifie :
 - supporter les contraintes provoquées par le gaz comprimé,
 - subir la rudesse des manipulations et l'usure provoquées par de nombreux trajets entre le laboratoire de conditionnement et l'utilisateur,
 - accepter un certain degré de mauvais traitements,
 - être soumis à des changements de température entre -50°C et +70°C,
 - recevoir le rayonnement naturel.
- être chimiquement durable, c'est à dire :
 - résister aux attaques de corrosion de l'environnement,
- être compatible avec le gaz qu'elle contient et ne présenter que de faibles tendances à l'absorption, ne pas réagir avec le gaz qu'elle contient.

¹² AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONALE - septembre 2002 - Dossier de demande d'AMM -Oxygène Médicinal 200 bar SOAR – Partie IIA

¹³ AIR LIQUIDE – Procédure RI C.01.06 GIS

- être maniable, c'est à dire que la taille, la forme et le poids doivent permettre une manipulation commode et sûre.

La plupart des bouteilles utilisées sont en acier ou en alliage d'aluminium. Les gaz ont démontré au cours du temps une très bonne stabilité dans ces matériaux.

Les bouteilles sont soumises à des tests de réépreuve¹⁴ tous les 10 ans. Il s'agit d'un test hydraulique où l'on soumet chaque bouteille à une pression d'épreuve au moins égale à 1,43 fois la pression maximale de service.

A l'issue de ce test, la bouteille ne doit pas être endommagée.

L'épaisseur de la bouteille est directement liée à la pression d'épreuve.

Toutes les exigences mentionnées jusqu'à présent pourraient aussi être appelées spécifications de sécurité. Tous les efforts de développement concernant les bouteilles à gaz comprimé ou liquéfié sous pression visent en définitive à améliorer leur efficacité eu égard à ces spécifications.

d) Autres éléments

Les bouteilles sont équipées d'un robinet et selon les cas d'un chapeau.

Les robinets

Les robinets classiques : ils équipent les bouteilles de capacités supérieures ou égales à 5 litres.

Les robinets de type à étrier pour utilisation avec ergot de sécurité : ils équipent les bouteilles dont la capacité est strictement inférieure à 5 litres. Ces robinets, d'un point de vue encombrement, sont adaptés à ces bouteilles et permettent de fournir le débit adéquat.

Les robinets de type à manodétendeur intégré : ils permettent à l'utilisateur de s'affranchir d'une manipulation du détendeur sous haute pression. Le gaz est immédiatement disponible à la pression d'utilisation souhaitée. Ces robinets concourent à améliorer d'une part la simplicité d'utilisation par le personnel soignant et d'autre part la sécurité du patient avec un contrôle permanent du niveau de remplissage et de l'autonomie résiduelle de la bouteille. L'utilisateur ne manipule plus sous haute pression.

Des photos¹⁵ de ces trois types de robinets sont présentées page suivante.

¹⁴ Arrêté du 17 décembre 1998 modifiant l'arrêté du 5 décembre 1996 modifié, dit " arrêté ADR ", relatif au transport des marchandises dangereuses par route.

¹⁵ AIR LIQUIDE Santé FRANCE - juil. 2001 - catalogue GAZ - Réf GAZ0010.0

Les robinets de type « Residual Valve Pression (RPV) » : ce sont des robinets classiques ou à étrier pour utilisation avec ergots de sécurité équipés de clapet anti-retour. Ils présentent un intérêt majeur. En effet, ils empêchent une pollution accidentelle de la bouteille qui pourrait survenir lorsque le robinet est laissé en position ouverte, en fin d'utilisation, par le personnel soignant ou le patient. Ils permettent de maintenir en permanence une pression positive à l'intérieur de la bouteille et garantissent ainsi la qualité du produit.

Photos 1 : Types de robinets

**ROBINET A
MANODETENDEU
R INTEGRE**

**ROBINET A ETRIER
POUR
UTILISATION EVEC
ERGOT DE**

**ROBINET
CLASSIQUE**

Le chapeau de la bouteille

Pour les emballages de capacités supérieures ou égales à 5 litres, le robinet doit être protégé par un chapeau.

Page suivante est jointe une photo explicative des divers éléments constitutifs d'une bouteille de gaz.

3.2. EVAPORATEURS FIXES OU MOBILES

a) Définition

Evaporateur : réservoir cryogénique à doubles parois ; chaque paroi étant séparée par un isolant sous vide permettant l'obtention d'une isolation thermique performante.

b) Etat du fluide conditionné

Le gaz se trouve sous deux formes : la partie inférieure liquide et la partie supérieure gazeuse, l'ensemble étant à faible pression et à basse température.

c) Caractéristiques

Les évaporateurs¹⁶ sont indispensables dès lors que les consommations de gaz sont élevées et les besoins en gaz réguliers. La forme liquide permet dans un volume restreint d'avoir des quantités de gaz libérées supérieures à celles libérées à partir d'une bouteille où le gaz est comprimé. En effet, 1 litre d'oxygène liquide correspond à 0,854 m³ d'oxygène gazeux à 15°C, sous 1 bar. De ce fait, si l'on compare la quantité d'oxygène libérée à partir d'un stockage sous forme liquide ou gazeuse d'une capacité de 800 litres en eau, on constate que :

- un cadre H16 (16 x 50 litres) rempli à 200 bar permet de libérer 170m³ d'oxygène gazeux,
- un évaporateur contenant 800 litres d'oxygène liquide libère 683m³ d'oxygène gazeux à 15°C, sous 1 bar.

Les hôpitaux sont le plus souvent équipés d'évaporateurs. Ils permettent par un réseau de canalisation de transporter le fluide jusqu'au lit du malade. Un réchauffeur situé en aval du réservoir, permet de passer de l'état liquide à l'état gazeux.

¹⁶ AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONALE - Septembre 2002 - Dossier de demande d'AMM Oxygène Médicinal Liquide SOAR

Les évaporateurs peuvent être fixes ou mobiles :

- les évaporateurs fixes sont remplis par une citerne mobile sur leur lieu d'utilisation.
- les évaporateurs mobiles sont remplis dans la zone de remplissage d'un établissement fabricant de gaz. Ils sont ensuite transportés sur leur lieu d'utilisation.

D'un point de vue conception, les évaporateurs sont résilients à -196°C . Ils sont conçus pour conserver au cours du temps la qualité du gaz.

L'évaporateur comporte des soupapes de sécurité pour éviter toute surpression due à un réchauffement inévitable du gaz malgré l'isolant. Un évaporateur qui n'est pas rempli régulièrement se vide progressivement. Le taux d'évaporation journalier annoncé par les constructeurs est d'environ 0,5% pour les évaporateurs fixes, c'est à dire qu'en cas de non-utilisation celui-ci se vide en 6 mois.

Pour garantir la sécurité de l'installation, l'évaporateur est équipé de systèmes de sécurité à disque. En cas d'augmentation de pression importante (supérieure à 20 bars) les disques se rompent, le réservoir se vide et ainsi la pression chute immédiatement.

Des pieds de supportage équipent les évaporateurs et sont calculés pour résister à des vents de plus de 200 km/h et à de forts séismes (norme US : UBC).

4. RISQUES LIÉS AUX PRODUITS DE NATURE GAZEUSE

4.1. RISQUES¹⁷ LIÉS A LA NATURE PHYSICO-CHIMIQUE DES GAZ

Les principaux dangers des gaz sont directement liés à leur présence dans des proportions anormales, plus importantes dans un environnement donné.

De plus, ces composés sont inodores, incolores et sans saveur rendant leur détection et leur identification difficile sans méthode ou matériel d'analyse adéquates.

Ainsi, les gaz qu'ils soient sous forme comprimée, liquéfiée, dissoute sous pression, sont regroupés en fonction de leurs propriétés asphyxiantes, comburantes, inflammables et toxiques^{18, 19}.

Les gaz combustibles ou inflammables	Les gaz comburants	Les gaz asphyxiants	Les gaz toxiques
Hydrogène Gaz naturel Acétylène Propane Monoxyde de carbone	Oxygène Air médical reconstitué Protoxyde d'azote	Azote Dioxyde de carbone Hélium Argon	Ammoniaque Chlore Phosgène
			
<u>Danger de feu</u> (matière inflammable)	<u>Danger d'activation d'incendie :</u> associé avec l'étiquette n°2 : gaz non inflammable et non toxique (azote, argon...)	<u>Gaz non inflammable et non toxique mais dangereux parce qu'il réduit la concentration en oxygène :</u> à apposer sur les réservoirs cryogéniques transportables, sur les récipients fixes et les stockages de produits gazeux ou liquéfiés	<u>Matière toxique :</u> A tenir isolée des denrées alimentaires ou autres objets destinés à la consommation, dans les véhicules, sur les lieux de chargement ou de transbordement

¹⁷ www.processs.com

¹⁸ AIR LIQUIDE Santé FRANCE - Direction pharmaceutique - qualité - sécurité - 2002 - support de présentation « gaz à usage médical »

¹⁹ www.distrimed.com

Les risques liés à la nature même des gaz sont de quatre types en fonctions de la nature du gaz :

- risque d'explosion,
- risque d'incendie,
- risque d'anoxie ou asphyxie,
- risque d'intoxication.

Remarque : En cas d'incendie, le protoxyde d'azote se décompose et se transforme en vapeurs nitreuses, hautement toxiques pour l'organisme.

Seuls les gaz comburants²⁰, neutres ou inertes sont utilisés en milieu médical. En leur présence il faut donc :

- s'assurer de l'absence de fuite,
- ne pas stocker ou manipuler dans les points bas (le dioxyde de carbone par exemple étant plus lourd que l'oxygène)
- vérifier la teneur en gaz à l'aide d'un appareil ou bien la teneur en oxygène (teneur normale : 22%)
- avoir des locaux bien ventilés,
- rejeter les purges à l'extérieur,
- ne pas fumer,
- dégraisser le matériel de mise en œuvre

4.2. RISQUES LIES AUX GAZ LIQUEFIES

a) Brouillard cryogénique

b) Brûlure cryogénique

Les gaz sont caractérisés par des températures d'ébullition très basses :

- oxygène : -183°C
- azote : -196°C
- protoxyde d'azote : -88°C
- dioxyde de carbone : - 80°C

Le risque de brûlures au froid est sérieux lors de soutirage liquide.
Pour éviter les accidents, une protection individuelle est nécessaire :

²⁰ « l'oxygène médical est à manipuler avec précaution . La revue Prescrire, numéro 229, juin 2002 : 458-459

- port de gants cryogéniques,
- port de chaussures de sécurité,
- port de lunette ou de masque.

4.3. RISQUES DES GAZ COMPRIMÉS EN BOUTEILLE

a) Risque pression



Le danger lié aux appareils sous pression est dû à la quantité d'énergie emmagasinée dans l'appareil pour comprimer les fluides. Cette énergie peut-être considérable. Les bouteilles de gaz sont remplies à 200 bar à 15°C (soit 200 fois la pression atmosphérique). Les bouteilles de gaz liquéfiés ont une pression d'environ 50 bar.

S'il y a une rupture, cette énergie entraîne une détente brutale du fluide.

Fuite, éclatement

Explosion

Les précautions à prendre sont d'éloigner les bouteilles ou récipients des sources de chaleur.

b) Risque du triangle du feu

La présence simultanée d'un comburant, d'un combustible (graisse, propane, bois, poussière...) et d'une source d'énergie (flamme, étincelle, élévation de température) peut entraîner une inflammation.

Les précautions à prendre sont :

- de ne pas fumer en présence d'un gaz comburant,
- de ne pas graisser les raccords ou les matériels.

c) Risque de compression adiabatique

Lors de l'ouverture d'une bouteille, le gaz pénètre rapidement dans un petit volume appelé chambre de détente. Le gaz est alors comprimé brutalement ce qui conduit à une élévation importante de la température (500°C à 600°C). Lorsqu'il s'agit de gaz comburants tel que l'oxygène, une inflammation violente ou « coup de feu » peut avoir lieu en présence de matière organique (plastique, corps gras, poussière...).

Les précautions à prendre sont :

- d'ouvrir lentement le robinet de la bouteille,
- de contrôler et entretenir les détendeurs par un personnel qualifié et habilité.

d) Chocs et chutes

Les bouteilles sont des emballages lourds (une bouteille de 50 litres en acier pèse pleine environ 80 kg). Le risque principal est la chute de l'emballage avec rupture au niveau du robinet et libération du gaz sous pression ou bien du gaz liquéfié.

Pour ces raisons, les bouteilles ne doivent jamais être soulevées par le chapeau ou le robinet. De plus, les bouteilles de capacité en eau supérieure à 10 litres doivent être attachées à l'aide de chaînes métalliques ou être déposées sur un chariot à bouteilles.

La formation du personnel qui manipule les bouteilles est primordiale pour éviter les chutes et les chocs des bouteilles.

4.4. RISQUES PATIENTS

a) Risque lié à un emballage réutilisable

Les exigences techniques des bouteilles sont telles que leurs coûts de fabrication sont bien plus importants que les coûts des principes actifs qu'elles contiennent.

Elles sont conçues pour subir plusieurs cycles de remplissage et contenir un gaz comprimé pendant plusieurs dizaines d'années.

Ces emballages sont donc réutilisables à la fois pour des raisons de coût et pour des raisons de protections environnementales. Cette spécificité doit être prise en compte car les risques de contaminations existent.

Une fois la bouteille vide, si le robinet est laissé ouvert, certains constituants gazeux de l'environnement extérieur peuvent rentrer dans la bouteille par différence de pression.

La présence d'humidité dans une bouteille peut se révéler dangereuse puisque dans des conditions très particulières, l'eau pourrait être inhalée par le patient. Ce risque concerne les bouteilles de faibles capacités car elles peuvent être transportées jusqu'au lit du malade et être utilisées en position horizontale.

La présence d'eau peut favoriser le développement de microorganismes dans la bouteille avec un risque de contamination microbiologique pour le patient.

En dernier lieu, l'eau peut créer de la corrosion à l'intérieur de la bouteille, fragiliser ainsi le récipient et nuire à la pureté du produit.

Dans les mêmes conditions décrites précédemment (bouteille vide, robinet ouvert), une bouteille peut être polluée par des constituants gazeux extérieurs par différence de pression.

Ainsi les bouteilles de retour de clientèle sont vérifiées et subissent des contrôles avant remplissage afin de garantir une sécurité d'utilisation pour le patient.

b) Risque lié à l'identification du gaz

Les risques²¹ liés à une mauvaise identification prennent leur importance dans le domaine de la santé puisque le gaz est principalement destiné à être inhalé par un patient.

Un gaz non inhalable de même qu'un gaz hypoxique créent des risques d'asphyxie.

Une erreur d'identification peut avoir d'autres conséquences comme :

- le non développement de cultures cellulaires,
- la non-efficacité du traitement,
- des injections intracavitaires (pneumopéritoine, œil...) de gaz non appropriés.

En **appendice 1** est joint des fiches sécurité pour l'utilisation des gaz.

L'environnement des gaz, par tous les risques qu'ils présentent, est très normalisé. Les groupes de travail des organismes de normalisation participent activement à l'élaboration de normes afin de réduire au maximum les risques potentiels liés à ces gaz.

²¹ Professeur GIRAUD - 3 avril 2002 - Hôpital Louis Mourier - Conférence « l'évolution globale des gaz à usage médical »

5. CLASSIFICATION ET STATUTS DES DIFFERENTS GAZ A USAGE MEDICAL

Au niveau européen, les gaz à usage médical sont classés d'une part en fonction de leur mode de préparation, de leur nature²² et enfin de leur mode d'action qui détermine leur statut de médicament ou non au niveau réglementaire.

5.1. MODE DE PREPARATION

a) Gaz à usage médical préparés à l'avance²³

Ces gaz sont stockés dans des bouteilles, dans des cadres ou dans des évaporateurs. Les stockages en cadres et en évaporateurs sont installés en extérieur. Ils sont utilisés après évaporation pour les gaz liquéfiés et après détente à une pression de service.

b) Gaz à usage médical fabriqués sur place

La préparation in situ concerne :

- l'air médical. Il s'agit d'air épuré (différent de l'air reconstitué qui provient d'un mélange de 22% d'oxygène et de 78% d'azote). Il est fabriqué par compression filtration pour les consommations supérieures à 400 m³ par mois.
- l'aspiration médicale (vide), toujours fabriquée sur place.
- l'oxygène fabriqué à partir de concentrateurs.

5.2. STATUTS DES GAZ A USAGE MEDICAL

a) Gaz médicament à usage humain

L'oxygène médicinal, le protoxyde d'azote, le monoxyde d'azote, le mélange protoxyde d'azote / oxygène 50/50, l'air reconstitué, par leur action pharmacologique, sont des médicaments.

Ils sont utilisés quotidiennement en milieu hospitalier notamment dans les services d'urgence, de réanimation ou encore à domicile dans le traitement des insuffisances respiratoires.

Seuls l'air reconstitué, l'oxygène médicinal et le protoxyde d'azote sont utilisables en réseau de fluides médicaux.

²² Agence du Médicament – 1997 - Les dossiers de l'Agence . Chapitre A : les gaz médicaux - p.122-130

²³ Les guides et recommandations des GPEM. www.minefi.gouv.fr

L'Agence européenne du médicament classe les gaz médicaments en fonction de leur nature. Les catégories sont les suivantes :

- gaz simple liquéfié,
- gaz simple comprimé,
- gaz simple cryogénique,
- mélange de gaz.

Ils sont soumis à la Directive européenne 2001/83 CEE du médicament (anciennement la directive 65/65 CEE).

Leur commercialisation repose sur l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché « AMM » ou une Autorisation Temporaire d'Utilisation « ATU » dans le pays dans lequel ils sont commercialisés. Ils doivent être fabriqués conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication. On parle alors de gaz médicinal ou gaz médicament.

b) Gaz dispositif médical

L'azote liquide, le dioxyde de carbone à usage coelioscopique, le protoxyde d'azote cryogénique ou les gaz fluorés à usage ophtalmologique, par leur action physique, sont considérés comme des dispositifs médicaux.

Ils sont soumis à la Directive européenne 93/42 CEE. Ils doivent obtenir le marquage CE via un organisme européen notifié pour être commercialisés et circuler librement dans l'Union Européenne. On parle alors de gaz médical ou gaz dispositif médical.

Remarque : le marquage CE signifie ici conforme aux exigences essentielles de sécurité. Ce marquage doit être accompagné du numéro d'identification de l'organisme notifié impliqué dans l'évaluation de la conformité.

c) Autres gaz à usage médical

Parmi les gaz à usage médical, on trouve encore :

- les gaz excipient, substances neutres qui entrent dans la composition d'un médicament, et qui servent à rendre les principes actifs plus faciles à absorber. L'azote médical gazeux et l'hélium sont reconnus comme tels.
- les gaz servant à l'alimentation d'étuves destinées à la culture de germes anaérobies. Exemple : azote ou mélanges de dioxyde de carbone et d'azote, mélanges d'hydrogène, de dioxyde de carbone et d'azote.

d) Gaz à usage médical sans statut

Un même gaz peut être un médicament ou un dispositif médical selon la manière dont il est utilisé. La Commission européenne à Bruxelles traitant des dispositifs médicaux et des produits frontières considère que c'est l'indication qui prime pour déterminer le statut.

Exemples :

Le protoxyde d'azote peut être utilisé comme adjuvant d'anesthésie ou bien utilisé pour ses propriétés cryogéniques (ophtalmologie, ORL, dermatologie, gynécologie). Les statuts de médicament et de dispositif médical sont clairement établis.

L'air médical fabriqué in situ à l'hôpital peut être considéré comme un médicament lorsqu'il est utilisé pour l'inhalation dans des respirateurs ou comme un dispositif médical lorsqu'il est utilisé en tant qu'air « moteur » pour l'entraînement des instruments chirurgicaux.

D'autres gaz tels que l'oxygène médicinal produit à partir de concentrateurs à l'hôpital, l'aspiration médicale (vide) et les gaz utilisés pour la conservation d'organes (produits thérapeutiques annexes) sont sans statut.

En **appendice 2** sont joints les indications thérapeutiques des gaz à usage médical en France.

Aussi est-il très important de définir le statut de chaque gaz à usage médical afin de savoir à quelles exigences réglementaires ce dernier est soumis.

Une fois que le statut est identifié, le gaz devra être conforme à la réglementation dont il dépend.

6. EXEMPLE DE GAZ MEDICAMENT : L'OXYGENE MEDICINAL

L'oxygène a été découvert à la fin du 18^{ème} siècle indépendamment par Priesley et Lavoisier. Il est utilisé quotidiennement depuis 1905 dans les services d'urgence et de réanimation. A l'heure actuelle, l'oxygène médicinal est le gaz majoritaire des gaz à usage médical en terme de volume utilisé et est indispensable au fonctionnement d'un établissement de santé.

6.1. NOMENCLATURE

Formule développée : $O = O$

Forme moléculaire : O_2

Masse moléculaire relative : 31,998

Numéro CAS : 7782-44-7

6.2. CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES

L'oxygène est un gaz incolore, inodore, insipide, bleu pâle à l'état liquide, plus lourd que l'air. C'est un oxydant puissant, doué d'une grande réactivité chimique et c'est un comburant : la plupart des corps organiques et plus particulièrement les corps gras peuvent s'enflammer soit spontanément au contact de l'oxygène soit sous l'effet d'une étincelle. Ces propriétés sont à l'origine de précautions de conservation et d'utilisation particulière.

6.3. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Oxygénateur sanguin

(R : système respiratoire).

La fraction en oxygène de l'air ambiant est de l'ordre de 21%. L'oxygène est un élément indispensable à l'organisme, il intervient dans le métabolisme et catabolisme cellulaire et permet la production d'énergie sous forme d'ATP. La variation de la pression partielle en oxygène du sang retentit sur le système cardiovasculaire, le système respiratoire, le métabolisme cellulaire et le système nerveux central.

La respiration d'oxygène sous une pression supérieure à 1 atmosphère (oxygénothérapie hyperbare) a pour but d'augmenter de façon importante la quantité d'oxygène dissous dans le sang artériel approvisionnant directement les cellules et de déplacer les toxiques de leurs sites de fixation (exemple : monoxyde de carbone).

6.4. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les indications thérapeutiques sont les suivantes :

- Correction des hypoxies d'étiologies diverses nécessitant une oxygénothérapie normobare ou hyperbare (en cas d'accident de plongée ou d'intoxication par le dioxyde de carbone)
- Alimentation des respirateurs en anesthésie-réanimation,
- Vecteur des médicaments pour inhalation administrés par nébuliseur,
- Traitement des crises d'algie vasculaire de la face.

6.5. CONDITIONNEMENT DE L'OXYGENE MEDICINAL

Le conditionnement de l'oxygène médicinal se présente de deux façons différentes :

- sous forme liquide sous une pression de 10 à 12 bars, à une température de -150°C dans les évaporateurs,
- sous forme gazeuse sous une pression de 200 bar à 15°C en bouteilles et en cadres.

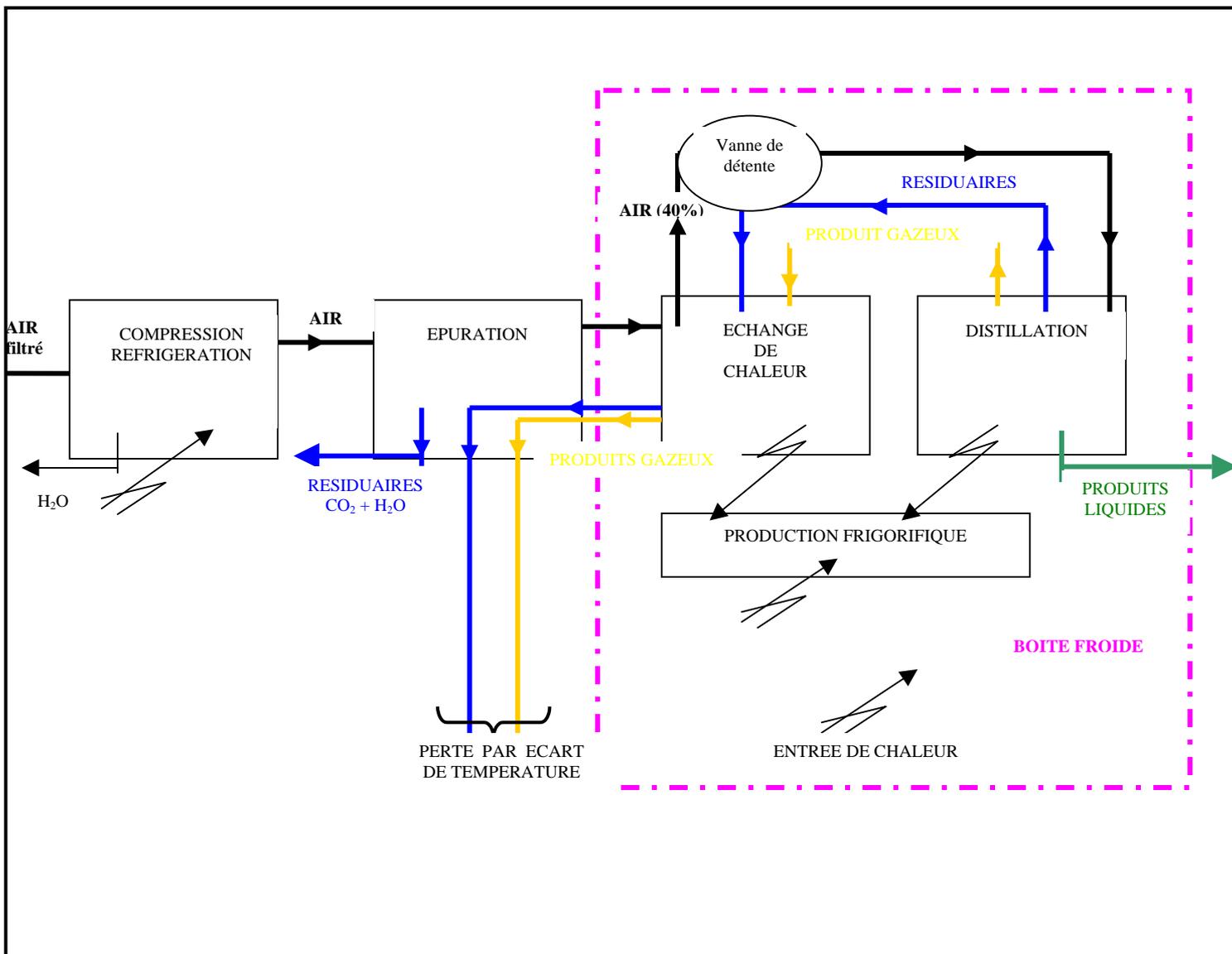
6.6. PRODUCTION ET FABRICATION DE L'OXYGENE MEDICINAL

a) La production

L'oxygène est obtenu par distillation fractionnée à partir de l'air liquéfié, à basse température dans une centrale de production.

Depuis 1905, la distillation après liquéfaction de l'air permet d'obtenir en grande quantité trois gaz d'une importance considérable dans l'industrie : l'argon, l'azote et l'oxygène.

L'air ambiant est filtré, épuré puis il est comprimé, refroidit. L'air est alors sous forme liquide. L'air liquide rentre dans la colonne de distillation où ses différents constituants sont séparés en fonction de leur point d'ébullition. L'oxygène est ensuite dirigé vers un réservoir où il est stocké sous forme liquéfiée à basse température et à basse pression.



L'oxygène peut aussi être fabriqué in situ à l'hôpital grâce à des concentrateurs appelés « unité PSA ». Ces unités sont des appareils électriques qui par élimination sélective de l'azote conduisent à une concentration en oxygène comprise entre 90 et 96%. Par cette méthode, il est difficile d'éliminer l'argon et la totalité de l'azote. Le statut pharmaceutique de cet oxygène n'est pas encore clairement établi.

Ces unités permettent une production continue et une consommation simultanée in situ. Il en résulte qu'il est difficile de répartir la production en lot. Bien que la qualité de l'oxygène ne réponde pas aux exigences de la Pharmacopée européenne, ce système présente le grand avantage de ne pas nécessiter d'étape de transport, ceci étant très apprécié lorsqu'un établissement de santé est éloigné des zones de production ou lorsque son accès est difficile.

Globalement, c'est un système de production encore très peu utilisé en Europe.

b) Le transport

Les citernes mobiles s'approvisionnent en oxygène à partir du réservoir d'oxygène liquide en centrale de production. Les citernes mobiles transportent l'oxygène sous forme liquide. Elles assurent la fourniture de l'oxygène liquide à l'établissement pour le conditionnement en bouteille et assurent le remplissage des évaporateurs situés dans les établissements de santé ou en clientèle.

c) La fabrication de l'oxygène médicinal comprimé

Il s'agit de transformer l'oxygène liquide en oxygène gazeux et de le conditionner en bouteilles à 200 bar à 15°C.

6.7. UTILISATION DE L'OXYGENE MEDICINAL EN MILIEU HOSPITALIER

En milieu hospitalier, l'oxygène médicinal est utilisé :

- à partir de bouteilles acheminées vers le lieu d'utilisation pour un usage ponctuel,
- à partir d'un stockage extérieur dimensionné selon la consommation (bouteilles, cadres ou évaporateurs), avec son système de régulation. Ces éléments constituent la dalle hospitalière. Ils permettent un approvisionnement automatique et continu en utilisation normale grâce à un réseau de canalisation qui véhicule le gaz de son lieu de stockage vers le lieu d'utilisation dans l'hôpital et à des raccordements de sortie ou prises murales crantés et sertis sur le lieu d'utilisation.

Lorsque l'oxygène est stocké sous forme liquide dans les évaporateurs, son passage sous forme gazeuse se fait en plusieurs étapes :

- réchauffement du fluide liquéfié,
- passage à l'état gazeux,
- acheminement du gaz comprimé,
- régulation de la pression en gaz.

En cas de défaillance de la source de service, la source de secours prendra en charge l'alimentation du réseau. Le passage de la source de service à la source de secours se fait de manière automatique par différence de pression grâce à un système d'inversion dès lors que la pression de l'évaporateur primaire diminue.

**PARTIE B : CADRE NORMATIF ET REGLEMENTAIRE DES GAZ
MEDICINAUX EN EUROPE**

1. CADRE NORMATIF DES GAZ MEDICINAUX EN EUROPE

1.1. GENERALITES

Les activités touchant aux gaz et aux appareils sous pression sont très normalisées du fait des nombreux risques qu'ils présentent. Depuis plusieurs dizaines d'années, des réglementations ont été mises en place dans la plupart des pays développés. Mais, si toutes ces réglementations nationales réalisent le même objectif de sécurité, elles diffèrent les unes des autres. Leurs champs d'application varient ; certaines entrent dans les détails techniques, d'autres ne donnent que des objectifs généraux ; les procédures de contrôle sont plus ou moins contraignantes. Cette multiplication des réglementations entraîne un morcellement du marché des gaz et des équipements sous pression. Pour espérer accéder à un marché international, un industriel doit respecter plusieurs réglementations différentes, faire appel à plusieurs organismes de contrôle. Cette situation se traduit par une contrainte préjudiciable dans l'industrie européenne. Ainsi des efforts d'harmonisation²⁴ européenne ont commencé avec comme objectif de passer d'un système normatif national (AFNOR) à système normatif européen (CEN) voir international (ISO).

En Europe, plus de trente millions de bouteille²⁵ circulent ; trois millions sont destinées à la santé. Bien entendu, la majorité des normes n'est pas spécifique des gaz à usage médical. Mais avec les changements récents liés à la réglementation pharmaceutique, certaines normes notamment celles liées à l'identification du gaz ont été révisées ou bien sont en cours de révision. Ces dernières doivent tenir compte des exigences des autorités compétentes qui veulent garantir que le bon gaz est dispensé au bon patient et permettre au fabricant de gaz d'étendre son marché sans risque de santé publique quel que soit le pays.

1.2. REGLEMENTATION DES APPAREILS A PRESSION

Les équipements sous pression²⁶ présentent un potentiel de danger du fait de l'énergie considérable susceptible d'y être stockée sous forme pneumatique. Ce danger est d'autant plus important que le gaz contenu sous pression est lui-même dangereux.

²⁴ Professeur GIRAUD - 5 avril 2002 - Hôpital Louis Mourier - Conférence « *Evolution réglementaire et normative du détrompage* »

²⁵ EIGA PIC-Meeting sept 5, 2001 « *Cylinders and cylinders valves used for medicinal gases* »

²⁶ Brochure « La réglementation européenne des équipements sous pression » - collection : la libre circulation des produits en Europe – Secrétariat d'état à l'industrie, délégué interministériel aux normes sous-Direction de la Qualité pour l'industrie et la Normalisation (SQUALI)

Ils étaient soumis à des normes nationales jusqu'en 2002 puis l'application de la Directive européenne 97/23/CE « équipements sous pression » (PED) est devenue obligatoire. Cette directive vient en remplacement des normes nationales. Des normes européennes ont été élaborées parallèlement à la directive, pour traduire les exigences essentielles en spécifications techniques détaillées. Le champ d'application de cette directive s'étend aux équipements sous pression de gaz ou de liquide de plus de 0,5 bar relatif (réservoir d'oxygène liquide, disque de rupture, robinet etc...). Cette directive ne concerne que les équipements neufs ; le matériel déjà en service (avant 2002) n'est pas soumis à la mise en conformité avec cette directive. Les équipements doivent désormais être marqués CE. A titre d'exemple, en France, ce marquage remplace le marquage « tête de cheval ».

Le respect des exigences de cette directive permet de maîtriser les risques de stockage.

La PED définit :

- la classification des équipements sous pression,
- les exigences de conception,
- les procédés d'assemblage (soudage),
- les contrôles sur l'équipement (essais non destructifs, épreuve hydraulique...),
- les matériaux utilisables,
- les instructions de marquage (identification du fabricant, volume, pression d'épreuve),
- les procédures d'évaluation de la conformité avant la mise sur le marché.

Cette directive pourrait faire l'objet d'interprétations différentes de la part de chacun des pays membres, des fabricants et des organismes notifiés. Pour prévenir ce risque de dérive, la Commission des communautés européennes a mis en place un comité de suivi de cette directive. Son objectif sera d'élaborer une position commune européenne sur tous les points délicats d'interprétation du texte de la directive.

1.3. REGLEMENTATION DU TRANSPORT DES MATIERES DANGEREUSES

L'accord européen relatif au transport des matières dangereuses par route, l'ADR régit entre autres les règles du transport des gaz à usage médical.

Elles sont définies par la Directive européenne 99/36 CE adoptée le 29 avril 1999, relative au transport des équipements sous pression, appelée encore TPED.

Pour l'instant, cette directive coexiste avec les réglementations nationales. Mais à partir du 1^{er} juillet 2003, l'application de cette directive sera obligatoire.

Cette réglementation²⁷ a pour but d'améliorer la sécurité du transport des matières dangereuses, d'en réduire les risques et de permettre la libre circulation de ces dernières en Europe.

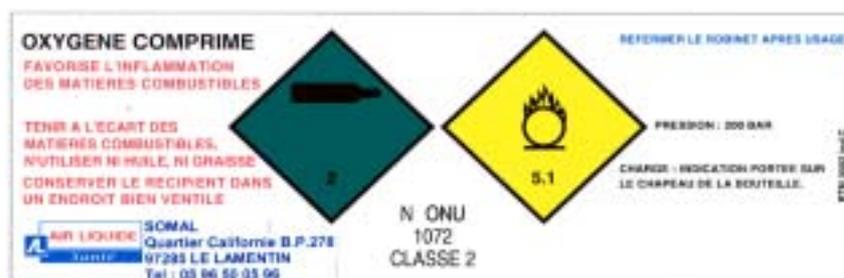
L'ADR définit :

- les règles d'identification du produit transporté,
- les règles d'identification des dangers,
- les règles de chargement, de déchargement
- les caractéristiques des bouteilles et citernes,
- l'obligation de former le chauffeur.

Les bouteilles, les citernes mobiles ou encore les réservoirs de stockage doivent porter l'étiquette ADR. Le fournisseur est libre de la conception de l'étiquette mais les textes et les symboles contenus sur l'étiquette sont donnés par la réglementation. Ainsi doivent figurer :

- la dénomination du gaz,
- le symbole de danger, la classe et un n° UN,
- la phrase de risque,
- la phrase de sécurité,
- le nom du fabricant et/ou du responsable de la mise sur le marché,
- la charge,
- le numéro de l'étiquette,
- la pression.

Ci-après est présentée l'étiquette ADR avec les mentions complètes.



²⁷ AIR LIQUIDE meeting on TPED, Paris, may 29th, 2001

1.4. REGLEMENTATION DES INSTALLATIONS A RISQUES

Dans chaque pays²⁸ de l'Union européenne, il existe des réglementations nationales des installations à risque, en raison de la nature dangereuse des produits.

En France^{29 30}, les sites stockant des quantités importantes de gaz, tels que les centres de conditionnement, sont soumis à des déclarations (au dessus de deux tonnes de produits comburants stockés) ou des autorisations (au dessus de deux cents tonnes de produits comburants) auprès des préfetures.

Ces prescriptions apportent des contraintes supplémentaires aux industriels, mais permettent d'assurer la protection de l'environnement des sites et de prévoir les mesures de secours en cas d'incidents.

1.5. REGLEMENTATIONS D'IDENTIFICATION DU GAZ

Pour éviter les erreurs dans l'utilisation des gaz, les bouteilles sont identifiées par un étiquetage et par des couleurs conventionnelles. Par ailleurs, les robinets des bouteilles sont équipés de raccords spécifiques empêchant des branchements inadaptés aux gaz concernés.

a) Etiquetage

L'étiquette est le support des informations obligatoires concernant le gaz contenu dans l'emballage. L'étiquetage est la première chose à regarder avant le branchement ou l'utilisation d'un gaz.

Sur les emballages des gaz médicaux, sont apposés :

- une étiquette pharmaceutique (relative ou non à l'AMM selon le pays). Elle précise la composition principale des gaz, les précautions d'emploi et fait référence à une notice d'utilisation,
- une étiquette avec le numéro de lot ou la date de conditionnement et la date de péremption,
- une étiquette ADR.

²⁸ www.proteccioncivil.org

²⁹ JORF du 8 octobre 1977 : décret n°77-1133 du 21 septembre pris pour application de la loi n°76-643 du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement.

³⁰ Arrêté du 10 mars 1997 relative aux installations classées pour la production de l'environnement

b) Réglementation des raccords spécifiques

Les robinets des bouteilles, les flexibles des citernes mobiles, les rampes de conditionnement ou encore les prises murales sont équipés de raccords spécifiques. Leur utilisation a pour but d'éviter les erreurs de branchement ou d'inversion.

Les normes ISO 407 et NF EN 850 « *bouteilles à gaz transportables – raccords de sortie de robinets du type à étrier avec ergots de sécurité pour usage médical* » traitent exclusivement du domaine médical et des systèmes de raccordement avec ergot et étriers. Ces raccords sont spécifiques des robinets équipant des bouteilles de capacité inférieure à 5 litres.

Ces normes énumèrent des allocations selon trois systèmes : un ergot, deux ergots sur un arc et deux ergots sur deux arcs différents pour les gaz purs et les différents mélanges médicaux commercialisés.

Il est prévu que ces deux normes européennes soient révisées pour n'en faire qu'une.

Les raccords équipant les robinets classiques ne sont pas soumis à des normes européennes mais sont soumis exclusivement à des normes nationales non uniformisées.

Ces raccords présentent donc des systèmes de détrompage différents d'un pays à un autre pouvant être à l'origine de fuite, d'accident par des branchements inadaptés en cas d'exportation ou d'importation.

Par exemple, le raccord le plus répandu pour l'oxygène est un raccord type « DIN » (en Allemagne), mais il peut aussi être de type F (conforme la norme française NF E 29-650 « *bouteilles à gaz – raccords de sortie des robinets* »).

L'uniformisation au niveau européen est nécessaire pour des raisons de santé publique.

La norme internationale ISO 5145 concernant ce système de raccordement est en cours de révision. Elle a été élaborée en vue d'améliorer la sécurité sanitaire. Mais pour l'instant, cette norme n'est rattachée à aucune directive européenne. Elle est uniquement volontaire.

Seules les normes nationales et les normes européennes harmonisées concernant les raccords sont obligatoires.

c) Réglementations spécifiques aux détendeurs

Les détendeurs³¹ sont soumis à des normes européennes harmonisées :

- norme NF EN 738-1 de mai 1997 : « *détendeurs et détendeurs-débitmètres* » (méthodes d'essai, marquage, code couleur et emballage) qui stipule que :
 - le raccordement des bouteilles, le raccord d'entrée doit être conforme à la norme EN 850, à l'ISO 5145 ou la norme nationale en vigueur.
 - le raccord de sortie doit être soit un raccord propre au constructeur, soit une prise murale ou un raccord conforme à la norme NF EN 737-1 : 1992, soit un raccord NIST si les conditions nationales l'autorisent.
- norme NF EN 738-2 de janvier 1999 : « *détendeurs de rampes de conditionnement et de canalisation* » (méthodes d'essais, marquage, code couleur et emballage).
- norme NF EN 738-3 de décembre 1998 : « *détendeurs pour utilisation des gaz médicaux - détendeurs intégrés dans les robinets de bouteilles* » (méthodes d'essais, marquage, code couleur et emballage)

d) Réglementation des flexibles

Les flexibles tout comme les détendeurs sont soumis à des normes européennes harmonisées :

- norme NF EN 730 de mars 1998 : « *flexibles de raccordement à basse pression pour utilisation avec les gaz médicaux* » : elle précise que le sertissage est obligatoire ; que le collier est interdit ; que le mode d'emploi doit indiquer la maintenance préventive à effectuer par l'opérateur et la fréquence des opérations.
- norme NF EN 13221 d'avril 2000 : « *raccords flexibles haute pression pour utilisation avec les gaz médicaux* ».

³¹ www.hosmat.fr
<http://hosmat.com/assurqualite/som2gaz.html>

e) Code couleur

Le code couleur³² est couvert par la norme européenne EN 1089-3 « *Bouteilles à gaz transportables - Identification de la bouteille à gaz* » publiée en février 1997. Cette nouvelle norme européenne est censée remplacer les normes nationales mais ces dernières sont encore en application dans certains pays européens (France, Espagne).

Certains aspects de cette norme sont optionnels et d'autres aspects peuvent être interprétés différemment.

En conséquence, les organismes normatifs nationaux (l'Allemagne, l'Autriche et plus récemment la France), ont publié les recommandations relatives à l'application de cette norme. Elle prévoit de distinguer le parc médical du parc industriel. Les fabricants de gaz ont jusqu'en mai 2006 pour se mettre en conformité avec cette norme européenne.

Voici quelques principes de cette norme :

- la couleur de l'ogive est liée au risque principal du gaz.
Exemple : la couleur jaune identifie un risque toxique et/ou corrosif ; la couleur rouge identifie un risque inflammable.
- certains gaz purs auront leur propre couleur d'identification (« blanc » pour l'oxygène, « bleu » pour le protoxyde d'azote).
- les ogives des bouteilles peintes avec de nouvelles couleurs comporteront deux lettres « N » marquées en opposition.
- la couleur blanche* du corps de la bouteille sera réservée à l'usage médical.

Remarque : * Cette disposition est soumise à l'approbation des autorités compétentes.

Une présentation brève de la norme est jointe en **appendice 4**.

La tendance à l'identification des bouteilles se fait principalement par la couleur. C'est pour cette raison que les pharmaciens hospitaliers craignent la période de transition, source potentielle d'accident grave. L'application de cette norme nécessitera une formation impérative des personnels hospitaliers et des fabricants de gaz afin d'éviter au maximum tout risque de santé publique par une mauvaise identification.

La médicalisation des gaz en Europe doit être compatible avec les différentes réglementations auxquelles sont soumis les fabricants de gaz à usage médical. Elle doit compléter celles-ci avec comme objectif d'améliorer la sécurité des patients.

³² EIGA - janvier 2001 - « gaz cylinders –color coding » - Position Paper PP01
www.eiga.org

2. REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE DE L'OXYGENE MEDICINAL

2.1. UN CONTEXTE TRES PARTICULIER

En Europe, en règle générale, un médicament est soumis à la Directive européenne du médicament 2001/83 CEE et à sa transposition en droit national. Les gaz médicaux répondant à cette définition de médicament devaient eux aussi être soumis à cette même directive. Et pourtant, cela n'a pas toujours été le cas puisque les fabricants de gaz produisaient, fabriquaient et distribuaient de manière identique les gaz destinés à l'industrie et les gaz destinés à la santé. Jusque dans les années 90, les gaz médicaux ont été en quelque sorte oubliés de l'environnement pharmaceutique et ce pour les raisons suivantes :

- les textes réglementaires ne prenaient pas en compte les spécificités liées aux gaz,
- les fabricants de gaz ne se sentaient pas particulièrement concernés par la réglementation pharmaceutique.

Il y avait là comme un vide juridique qui mettait à la fois les autorités compétentes, les pharmaciens hospitaliers et les fabricants de gaz médicaux dans une situation peu confortable. Les responsabilités de chacun n'étaient pas clairement établies. Ainsi, il était nécessaire que la réglementation pharmaceutique prenne en compte les spécificités des gaz à usage médical.

C'est en 1989 que la Directive européenne 89/341 CEE modifiant la Directive européenne 65/65 CEE du médicament, a étendu la définition de spécialité pharmaceutique et donc l'obligation d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché à tous les médicaments fabriqués industriellement et notamment aux gaz médicaux.

Les premières démarches pharmaceutiques concernant l'oxygène médical ont ainsi été initiées en France par la loi du 8 décembre 1992, transposition en droit français de la Directive européenne 89/341 CEE. Il s'agit du premier pays à avoir mis en place des procédures soumettant les gaz à usage médical à des autorisations de commercialisation. Les actions se sont ensuite élargies aux autres pays membres de l'Union Européenne.

2.2. HISTORIQUE DE LA MISE EN PLACE DE LA REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE SPECIFIQUES DES GAZ MEDICINAUX

a) Besoins des pharmaciens hospitaliers

C'est sous l'impulsion des pharmaciens hospitaliers français au début des années 80 que les démarches menées pour la mise en conformité des gaz inhalés avec la définition de médicament ont débuté. En effet, avant l'obligation faite aux fabricants de gaz à usage médical de se mettre en conformité avec la législation pharmaceutique, le contrôle de la qualité des gaz administrés aux malades était sous la responsabilité des pharmaciens des hôpitaux et des cliniques. Ceux-ci devaient réaliser l'ensemble des contrôles pharmacopée avant la dispensation de ces gaz. Les pharmaciens hospitaliers se trouvaient dans une situation très inconfortable. En effet, il leur était très difficile d'exercer pleinement cette responsabilité pour deux raisons :

- les moyens mis à leur disposition pour assurer le contrôle étaient insuffisants, ils n'étaient pas toujours informés des commandes et des livraisons de gaz effectués le plus souvent, par des services extérieurs à la pharmacie.
- à défaut de fermer les services d'urgences, de réanimation, les blocs opératoires et obstétricaux, les pharmaciens des hôpitaux souhaitaient sortir de l'illégalité à laquelle ils étaient contraints. Les pharmaciens hospitaliers demandaient donc qu'une autorité de tutelle statue sur la réglementation spécifique des gaz à usage médical et ceci par l'absence de laboratoires pharmaceutiques.

b) Mesures prises par l'Agence du Médicament

A partir de 1990, des réunions ont été organisées, y participaient les autorités de tutelles, certains pharmaciens et fabricants de gaz à usage médical. Ces réunions ont abouti le 31 décembre 1992, à l'envoi au Président de la Chambre Syndicale des fabricants de gaz d'un courrier du Professeur.DANGOUMEAU (**appendice 3**) , Directeur de la pharmacie et du médicament. Cette lettre ne faisait qu'officialiser la demande des autorités compétentes de régulariser la situation. Elle rappelait aux fabricants de gaz médicaux que ceux-ci étaient soumis à la législation pharmaceutique. Ceci impliquant d'une part que, les gaz médicaux devaient disposer d'Autorisation de Mise sur le Marché, et d'autre part que, les opérations de conditionnement, de stockage et de distribution devaient être réalisées dans un établissement pharmaceutique autorisé.

En parallèle, les fabricants de gaz se sont regroupés au sein de l'association des laboratoires pharmaceutiques des gaz médicaux, APHARGAZ. Ils se sont mis d'accord sur une organisation commune et sont entrés en négociation avec l'Agence du Médicament et la Direction Générale de la Santé pour aboutir à l'élaboration d'un circuit pharmaceutique cohérent, tenant compte des spécificités des gaz.

La présence des fabricants de gaz lors des négociations était très importante et indispensable car à cette période l'Agence du Médicament et la Direction Générale de la Santé connaissait encore très peu l'industrie du gaz et ces contraintes.

L'annexe 8³³ concernant les gaz médicaux est incorporée au manuel de BPF françaises en 1993.

c) Conséquences d'organisation pour les fabricants de gaz

La notion de périmètre pharmaceutique³⁴ a vu le jour. Il s'agit d'une notion nouvelle, caractéristique de l'industrie pharmaceutique du gaz en France. Le laboratoire pharmaceutique ne se réduit pas à un site géographique unique et délimité comme dans l'industrie pharmaceutique classique mais regroupe à la fois les sites de production, de fabrication, de stockage, les citernes mobiles et les dalles hospitalières. Le périmètre pharmaceutique est sous la responsabilité du fabricant de gaz et plus exactement sous la responsabilité d'un Pharmacien Responsable.

Suite à cela, les changements d'organisation s'opèrent chez les fabricants de gaz français. Seule l'étape de production de gaz n'est pas touchée par le changement : la centrale de production continue à produire à la fois le gaz destiné à l'usage médical et à l'usage industriel. En revanche toutes les autres opérations sont soumises à la réglementation pharmaceutique. L'oxygène médical est loti et stocké dans un réservoir spécifique au niveau du site de production. Sa livraison est réalisée par une flotte de citernes mobiles dédiées à l'oxygène médical. Ces citernes mobiles approvisionnent, soit les évaporateurs des établissements de santé, soit les réservoirs dédiés des établissements pharmaceutiques de conditionnement autorisés. L'oxygène médical est ensuite réparti en bouteilles, loti puis distribué.

Par ailleurs, les fabricants de gaz médicaux^{35 36} comme tout laboratoire pharmaceutique auront la responsabilité de la pharmacovigilance, de la publicité et de la communication des gaz qu'ils mettent sur le marché.

d) Conséquences dans l'activité de dispensation de l'oxygène médical à domicile

Les conséquences de ces changements ont aussi été importantes en ce qui concerne la dispensation à domicile de l'oxygène médical pour le traitement des insuffisances respiratoires. En effet, dès l'obtention des AMM, la dispensation de l'oxygène médical à domicile par des intermédiaires non pharmaceutiques, secteur associatif ou privé, serait devenue illégale.

³³ Bulletin officiel « Bonnes Pratiques de Fabrication » n°98/5 bis – 5^{ème} édition -1998

³⁴ Code de la santé Publique - livre 1 - chapitre 4 -titre 2, article L.5124-1

³⁵ « Responsabilité au présent et au futur »-le Moniteur hospitalier n°96, mai 1996 p.21-29

³⁶ « Les responsabilités du pharmacien » -Jean Lorenzi, édité par Litec. www.litec.com

En France, au regard du Code de la Santé Publique, le monopole pharmaceutique est détenu en ville par les officines. Seules les pharmacies d'officine peuvent délivrer les médicaments aux consommateurs finaux. Cette réglementation devait donc s'appliquer aux gaz médicinaux. Mais la technicité et la manutention de ces gaz médicinaux de part leur emballage rendaient cette mesure peu applicable. Les pharmaciens d'officine pouvaient difficilement se charger de cette tâche notamment en ce qui concerne la dispensation de l'oxygène médicinal liquide. Une dérogation à ce monopole d'ordre législatif à l'initiative du gouvernement a donc été nécessaire.

La loi DMOSSS du 28 mai 1996 spécifie 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* ».

Les Bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène à usage médical ont été publiées au Bulletin Officiel santé du 25 novembre 2000 en annexe de l'arrêté du 17 novembre 2000. Ceci est repris dans l'article L.4211-5 du Code de la Santé Publique.

Les structures dispensatrices sont organisées sur le modèle des établissements pharmaceutiques bien qu'elles n'en aient pas le statut : elles requièrent une autorisation préfectorale qui peut s'apparenter à une autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique délivrée par l'AFSSAPS.

e) Conséquence concernant les matériels de mise en œuvre des gaz médicinaux³⁷

L'oxygène médicinal et d'autres gaz sont des médicaments, de ce fait certains équipements et matériels sont des dispositifs médicaux puisqu'ils sont en contact avec le médicament : robinet à détendeur intégré, détendeur, réseau de fluide médical... Ces produits doivent être marqués CE.

Les systèmes de distribution de gaz à usage médical sont des dispositifs médicaux de classe IIb. Un système de matériovigilance est mis en place pour recenser les incidents et risques d'incidents liés à l'utilisation des dispositifs médicaux.

f) Période transitoire

L'Agence du Médicament a donné un délai de deux ans aux fabricants de gaz pour débiter leur démarche de mise en conformité avec la réglementation pharmaceutique. Les fabricants de gaz ont donc bénéficié d'un système dérogatoire.

³⁷ Lettre du Ministère de l'Emploi et de la Solidarité n°983740 du 2 janvier 1998

En effet, pour des raisons sérieuses de santé publique, il est impossible d'imaginer que du jour où le Professeur DANGOUMEAU a rappelé que les gaz médicament doivent avoir une AMM, les fabricant de gaz s'arrêtent de les fabriquer et de les livrer aux établissements de santé tant qu'ils n'ont pas l'AMM.

De plus, l'Agence du Médicament se devait de délivrer les AMM pour l'oxygène médicinal en même temps pour plusieurs fabricants de gaz. En effet, donner une AMM à une firme, interdisait la commercialisation de l'oxygène médicinal par toutes celles ne l'ayant pas encore obtenu. Cela aurait posé de graves soucis d'approvisionnement. Le fabricant détenteur de l'AMM n'aurait pu honorer toutes les demandes. L'Agence du Médicament devait donc attendre que plusieurs firmes déposent leur dossiers de demande d'AMM et leur dossiers de demande d'ouverture d'établissement pharmaceutique.

Le statut d'établissement pharmaceutique a été attribué gaz par gaz (ayant l'AMM) aux firmes qui mettaient le gaz en bouteille. L'autorisation d'ouverture d'établissement et l'AMM pour l'Oxygène Médicinal a été obtenu en 1997³⁸ pour AIR LIQUIDE Santé, AGA Linde, DARBOXYQUE Santé, SAGA et AIRPRODUCT.

Toutes ces mesures placent la France à l'avant-garde par rapport aux législations des autres pays. L'Agence Française du Médicament a su répondre à des préoccupations juridiques et à des préoccupations de santé publique.

Les mesures prises ont permis de faire sortir de l'illégalité à la fois les pharmaciens hospitaliers, les fabricants de gaz et enfin l'autorité compétente elle-même qui « tolérait » que les gaz inhalés échappent à la réglementation pharmaceutique.

2.3. TEXTES DE LA REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE DES GAZ MEDICINAUX

En parallèle à cette médicalisation des gaz, la construction de l'Europe du médicament, a permis d'élaborer des textes tenant compte des spécifications des gaz médicaux.

a) La Directive européenne 2001/83

La Directive européenne 2001/83 du médicament (anciennement la directive 65/65 CEE) définit le médicament comme : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ; toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme est également considérée comme médicament.* » Elle s'applique aux gaz médicaux.

³⁸ Journal Officiel de la République Française, 12 février 1998

b) La directive européenne 89/341 CEE

C'est la Directive 89/341 CEE qui modifie la Directive européenne 65/65 CEE du médicament en étendant la définition de spécialité pharmaceutique aux gaz médicinaux. Cette directive recommande que la fabrication des médicaments soit effectuée et contrôlée selon les Bonnes Pratiques de Fabrication. Ces dernières sont définies par la Directive européenne 91/356 CEE.

c) La Directive 91/356/CEE

La Directive 91/356/CEE³⁹ établit les principes et lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments et précise qu'en vue de leur interprétation, les fabricants de gaz et les agences de l'autorité devront suivre le guide d'interprétation des dites pratiques, compilées et publiées par la Commission Européenne.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication insèrent l'annexe 6 (**appendice 5**), ligne directrice particulière des gaz à usage médical.

Pour la première fois un guide tenant compte des spécificités des gaz médicinaux est publié. Cette annexe a été révisée pour aboutir à une nouvelle version applicable en septembre 2001.

L'annexe 6 est proche des recommandations FDA, ce qui devrait conduire à en faire un texte de référence au niveau international. Cette annexe définit toutes les étapes des procédés de production, de fabrication et de distribution des gaz à usage médical. Elle ne couvre pas la fabrication ni la manipulation des gaz médicinaux dans les hôpitaux.

L'annexe 8 spécifiques des gaz médicinaux des BPF françaises devrait être prochainement révisée pour mieux correspondre à l'annexe 6. Cette annexe sert de référentiel pour les Inspecteurs de l'AFSSAPS.

En 2001, les annexes 15, 16, 17, 18 ont été rajoutées. Seule l'annexe 15 présente un intérêt pour les fabricants de gaz.

d) L'annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication⁴⁰

Il s'agit d'une note basée sur les recommandations du « Pharmaceutical Inspection Convention », le PICS/S. Il s'agit d'une organisation qui rassemble les Inspecteurs pharmaceutiques des différents états.

Cette annexe des Bonnes Pratiques de Fabrication décrit les principes de qualification et de validation pour la fabrication des médicaments. Elle a été publiée en septembre 2001.

³⁹ Rules and guidance for pharmaceutical manufacturers and distribution – 2002 –MCA – Department of health

⁴⁰ Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice: Qualification and Validation.
www.europe.eu.int/eur-lex/fr/index.html

Il s'agit d'aider les fabricants à la validation des points critiques dans les procédés de fabrication et à la qualification des appareils afin d'assurer la qualité du produit par le biais notamment d'une analyse de risques. Tout changement important dans le process ou l'équipement nécessite respectivement une revalidation ou une requalification.

e) La note explicative européenne⁴¹

En France, l'AFSSAPS, forte de son expérience dans ce domaine depuis 1993, a été à l'origine de l'élaboration d'une note explicative européenne concernant la qualité pharmaceutique des gaz à usage médical. Elle sert de référentiel commun pour les autorités d'enregistrement des Etats Membres et pour les fabricants concernés, en vue de la constitution et de l'évaluation des dossiers d'autorisation de mise sur le marché des gaz à usage médical. Elle guide les fabricants pour savoir quelles sont les informations à fournir dans le dossier de demande d'AMM. Cette note a été adoptée le 4 janvier 2002 par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques de l'Agence Européenne du Médicament et est devenue effective en août 2002.

f) La Pharmacopée européenne

La Pharmacopée européenne sert de base pour les contrôles des produits et pour la constitution et l'évaluation des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Depuis longtemps, les monographies sur les gaz à usage médical existent à la Pharmacopée européenne. Cinq monographies européennes ont été adoptées en 1996 suite à un important travail d'actualisation, qui prenait en compte l'évolution des techniques analytiques⁴². A l'heure actuelle il existe les monographies pour les gaz suivants : l'oxygène, l'azote, l'azote pauvre en oxygène, le dioxyde de carbone, le protoxyde d'azote, le monoxyde de carbone, l'air médicinal et l'air médicinal reconstitué.

g) Guide des bonnes pratiques de fabrication –EIGA

« The European industrial gases association », EIGA travaille sur un guide des Bonnes Pratiques de Fabrication⁴³ destiné aux fabricants de gaz. Il s'agit d'un document encore en cours d'élaboration. La version finale devrait être publiée courant 2003.

Ce guide de « profession » compile les Bonnes Pratiques de Fabrication adaptées à l'activité des fabricants de gaz et de l'annexe 6 spécifique de gaz médicinaux.

⁴¹ Note for guidance CPMP/QWP/1719/00 – Jan.2002. www.eudra.org/emea.html

⁴² MESSER - 04-06 september 2001 – Düsseldorf – Germany - PIC/S Expert circle on medicinal gases - « *The monograph of the European Pharmacopoeia* »

⁴³ EIGA – 2002 – Good manufacturing practice guide for medicinal gases – EIGA 902/02

Ainsi, comme nous venons de le voir, un travail important a été fourni au niveau européen à la fois de la part de « European Agency for the Evaluation of Medicinal Products », l'EMA mais aussi de la part des fabricants de gaz au travers de l'EIGA pour définir les exigences réglementaires pour les gaz médicaux.

2.4. EXTENSION AUX PAYS MEMBRES DE L'UNION EUROPEENNE

Les fabricants de gaz sont la plupart du temps des entreprises multinationales. Ainsi, par l'intermédiaire des filiales et de l'AFSSAPS, une politique globale d'harmonisation européenne voit le jour. Les mesures prises en France à l'égard de l'activité des gaz médicaux "s'exportent" vers les autres pays membre de l'Union Européenne. Ainsi, les pays membres de l'union européenne se lancent eux aussi dans cette révolution réglementaire ; chacun à son propre rythme.

a) Statut de l'oxygène médical en Europe⁴⁴

Le statut des gaz médicaux et notamment celui de l'oxygène est très hétérogène au sein de la Communauté. La situation est claire dans les pays où la Directive Européenne 89/341 CEE a été transposée et un système d'enregistrement mis en place.

Le statut reste flou dans les pays où la Directive n'a pas été transposée en droit national.

Trois catégories de pays existent :

- Pays où la Directive a été transposée en droit national : Grande-Bretagne, Allemagne, France, Belgique, Luxembourg, Pays-Bas et récemment Espagne. Les gaz médicaux sont soumis aux mêmes réglementations que les autres médicaments.

- Pays où la Directive n'est pas transposée et où les gaz médicaux sont considérés comme des produits de santé.
Les gaz médicaux n'ont pas besoin d'une AMM pour être commercialisés. En général, les gaz concernés doivent répondre aux exigences de la Pharmacopée Européenne et/ou être produits conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication sur des sites autorisés : Italie, Grèce, Suède, Danemark.

⁴⁴ P.Poitou, C.Fouret, E.Duffau -2002 - « Affaires réglementaires – Situation réglementaire des gaz à usage médical en France » - Ann.Pharm Fr - 60 : 326-332

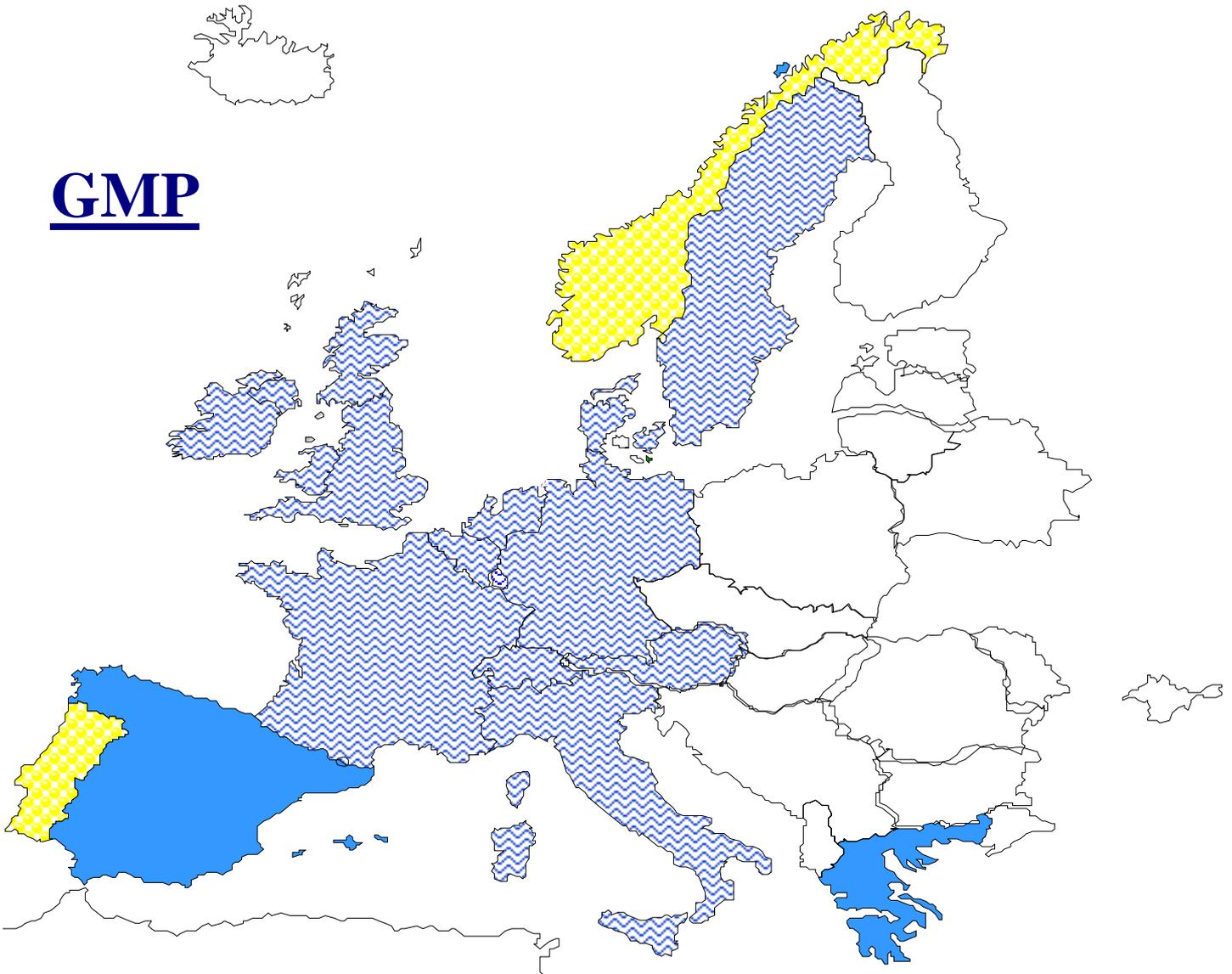
- Pays où la Directive n'est pas transposée et où les gaz médicinaux ne sont pas considérés comme des produits de santé. Ils ne sont pas soumis à des réglementations différentes de celles en vigueur pour tous les gaz industriels, comme par exemple au Portugal. Ce pays suivra probablement l'Espagne mais pour l'instant le Ministère de la Santé n'a pas la volonté de mettre en application la législation pour des raisons économiques.

Le statut des gaz médicinaux dans l'Union Européenne tend à s'harmoniser à moyen terme. La Scandinavie, la Grèce, l'Espagne commencent leur démarches.

Le tableau ci-après fait état de la situation réglementaire de l'oxygène médicinal dans la majorité des pays membres de l'union européenne.

PAYS	Réglementation pharmaceutique pour les gaz médicinaux	Conformité avec l'annexe 6	Statut de l'oxygène médicinal liquide	Statut de l'oxygène médicinal gazeux comprimé en bouteilles
FRANCE	Existante	oui	Médicament / AMM en 1997	Médicament / AMM en 1997
BELGIQUE / LUXEMBOURG	Existante	oui	Médicament / AMM en 1997	Médicament / AMM en 1997
PAYS-BAS	Existante	oui	Matière Première /	Médicament AMM prévu 2003
ALLEMAGNE	Existante	oui	Médicament une fois vaporisé AMM obtenus selon les Landers	Médicament Demande d'AMM en cours
ESPAGNE	En cours	En cours	Médicament / pas d'AMM	Médicament / pas d'AMM
PORTUGAL	non	non	Sans statut pharmaceutique	Sans statut pharmaceutique
GRECE	En cours	En cours	Médicament / pas d'AMM	Médicament / pas d'AMM
ITALIE	Existante	oui	Médicament « assimilé par dérogation » pas d'AMM exigé	Médicament « assimilé par dérogation » pas d'AMM exigé
SUEDE	Existante	oui	Médicament / pas d'AMM	Médicament / pas d'AMM
DANEMARK	Existante	oui	Médicament / Pas d'AMM	Médicament / Pas d'AMM

GMP



Pas d'application des GMP

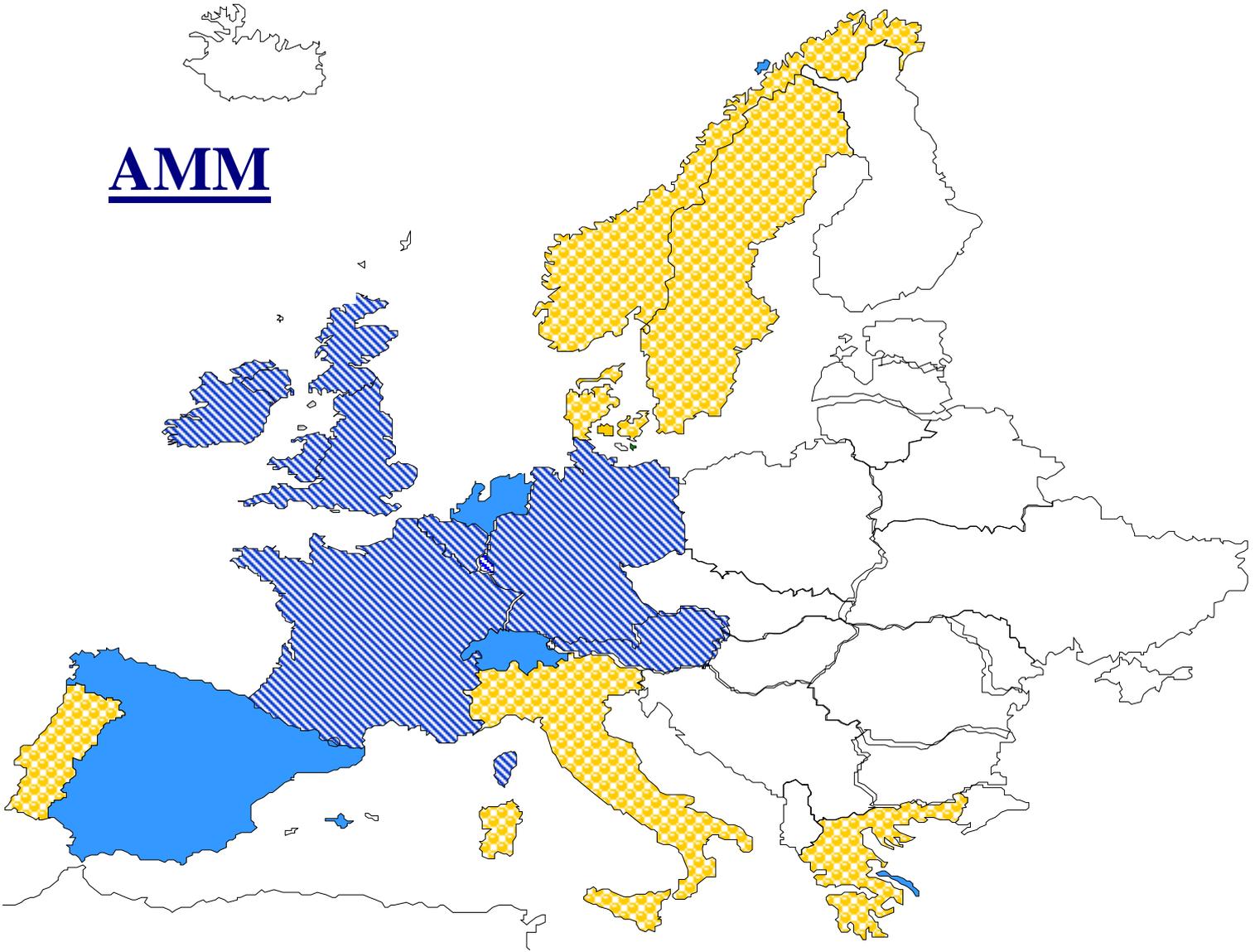


En cours de mises en conformité avec les GMP



En conformité avec les GMP

AMM



Pas d'AMM pour l'oxygène médical



Démarches en cours pour l'obtention de l'AMM



AMM pour l'oxygène médical

b) Plusieurs circuits pour l'oxygène médicinal

Le circuit de production, de fabrication et de distribution de l'oxygène médicinal diffère d'un pays à un autre et ce malgré une réglementation européenne commune. Ceci peut s'expliquer de la manière suivante :

- Interprétation de la réglementation pharmaceutique et de notamment de l'annexe 6 des GMP différente d'un pays à un autre.
- Négociation des fabricants de gaz avec l'autorité compétente nationale d'un circuit permettant d'adapter les investissements par rapport au circuit pré – existant.
- Adaptation du circuit aux contraintes locales.
- Difficulté de déterminer un « standard ». La réglementation n'étant pas harmonisée, les groupes ne peuvent proposer un schéma unique à leur filiale.
- Statut de l'oxygène médicinal liquide différent d'un pays à un autre : les GMP européennes précisent que les gaz médicinaux en vrac (exemple : oxygène liquide livré aux établissements de santé en évaporateur fixe), peuvent être soit considérés comme des principes actifs pharmaceutiques (donc comme matières premières non soumises à l'AMM) soit comme des produits pharmaceutiques (soumis à l'AMM) selon la décision de l'autorité nationale compétente.
- Existence d'établissement pharmaceutique et de son périmètre. Il s'agit d'une exigence française. La fabrication des médicaments dans d'autres pays européens ne sont pas soumis à cette contrainte. Les médicaments doivent uniquement être fabriqués dans des établissements conformes GMP et par conséquent avoir obtenu un certificat GMP. Le fabricant peut aussi être détenteur d'une licence : « producer licence ».

Ci-après sont présentés trois tableaux établis à partir d'un questionnaire élaboré par le Service des Affaires Réglementaires d'Air Liquide Santé International et soumis aux différentes filiales santé d'AIR LIQUIDE Europe, fin de l'année 2002. Ces tableaux présentent les caractéristiques des circuits actuels de l'oxygène médicinal dans les différentes filiales.

Remarques : ces tableaux ne tiennent pas compte des projets en cours de une mise en conformité avec la réglementation pharmaceutique.

PRODUCTION DE L'OXYGENE MEDICINAL LIQUIDE – CENTRALE DE PRODUCTION

PAYS	France	Espagne	Portugal	Italie
Centrale validée	non	non	/	non
Présence d'un réservoir dédié à l'oxygène médicinal en aval du réservoir industriel d'oxygène	oui	non	/	non
Analyse pharmacopée continue de l'oxygène produit	non	oui	/	oui
Analyse pharmacopée du réservoir dédié avant remplissage	oui	/	/	/
Analyse pharmacopée pendant l'opération de transfert du réservoir industriel au réservoir dédié	oui	/	/	/
Analyse pharmacopée du réservoir dédié en fin de remplissage	oui	/	/	/

DISTRIBUTION DE L'OXYGENE MEDICINAL LIQUIDE – CITERNE MOBILE

Distribution complètement dédiée – citerne mobile dédiée à l'oxygène médicinal liquide	oui	oui à 17%	oui à 17%	oui à 90%
Distribution non dédiée avec livraison des clients médicaux en premier	/	oui	non	oui
Analyse pharmacopée du réservoir d'oxygène avant remplissage	non	oui	non	oui (90%)
Analyse pharmacopée de la citerne avant remplissage	oui	non	non	non
Analyse pharmacopée de la citerne mobile pendant remplissage	non	non	non	non
Analyse pharmacopée de la citerne mobile en fin de remplissage	non	non	non	oui (10%)

FABRICATION DE L'OXYGENE MEDICINAL EN BOUTEILLE - ETABLISSEMENT DE CONDITIONNEMENT

Etablissement dédié à la fabrication de l'oxygène médicinal 200 bar	oui	non	oui	oui
Etablissement non équipé d'un réservoir dédié à l'oxygène médicinal mais avec un réchauffeur et des rampes de conditionnement dédiées	non	non	non	non
Etablissement sans réservoir dédié, sans réchauffeur dédié mais avec des rampes de conditionnement dédiées	non	non	non	oui
Pas de rampe de conditionnement dédiée	non	oui	non	non
Analyse pharmacopée de la citerne mobile avant remplissage du réservoir	non	non	non	non
Analyse pharmacopée pendant le dépotage	non	non	non	non
Analyse pharmacopée à la fin de remplissage du réservoir	oui	non	oui	oui

PRODUCTION DE L'OXYGENE MEDICINAL LIQUIDE – CENTRALE DE PRODUCTION

PAYS	Allemagne		Bénélux	Suède	Danemark
	oui	non			
Centrale validée	oui	non	non	non	non
Présence d'un réservoir dédié à l'oxygène médicinal en aval du réservoir industriel d'oxygène	non	oui	non	non	non
Analyse pharmacopée continue de l'oxygène produit	oui		oui	non	oui
Analyse pharmacopée du réservoir dédié avant remplissage	/	oui	/	/	/
Analyse pharmacopée pendant l'opération de transfert du réservoir industriel au réservoir dédié	/	non	/	/	/
Analyse pharmacopée du réservoir dédié en fin de remplissage	/	oui	/	/	/

DISTRIBUTION DE L'OXYGENE MEDICINAL LIQUIDE – CITERNE MOBILE

Distribution complètement dédiée – citerne mobile dédiée à l'oxygène médicinal liquide	oui	oui	non	Oui à 5%
Distribution non dédiée avec livraison des clients médicaux en premier	/	/	non	non
Analyse pharmacopée du réservoir d'oxygène avant remplissage	oui	oui	non	oui
Analyse pharmacopée de la citerne avant remplissage	oui	oui	non	oui
Analyse pharmacopée de la citerne mobile pendant remplissage	oui	non	oui	oui
Analyse pharmacopée de la citerne mobile en fin de remplissage	oui	non	non	non

FABRICATION DE L'OXYGENE MEDICINAL EN BOUTEILLE - ETABLISSEMENT DE CONDITIONNEMENT

Etablissement dédié à la fabrication de l'oxygène médicinal 200 bar	oui	oui	oui	oui
Etablissement non équipé d'un réservoir dédié à l'oxygène médicinal mais avec un réchauffeur et des rampes de conditionnement dédiés	non	non	non	oui
Etablissement sans réservoir dédié, sans réchauffeur dédié mais avec des rampes de conditionnement dédiées	non	non	oui	oui
Pas de rampe de conditionnement dédiée	non	non	non	oui
Analyse pharmacopée de la citerne mobile avant remplissage du réservoir	non	non	non	non
Analyse pharmacopée pendant le dépotage	non	non	non	non
Analyse pharmacopée à la fin de remplissage du réservoir	oui	oui	oui	oui

PRODUCTION DE L'OXYGENE MEDICINAL LIQUIDE – CENTRALE DE PRODUCTION

	Grèce
Centrale validée	non
Présence d'un réservoir dédié à l'oxygène médicinal en aval du réservoir industriel d'oxygène	non
Analyse pharmacopée continue de l'oxygène produit	oui
Analyse pharmacopée du réservoir dédié avant remplissage	/
Analyse pharmacopée pendant l'opération de transfert du réservoir industriel au réservoir dédié	/
Analyse pharmacopée du réservoir dédié en fin de remplissage	/

DISTRIBUTION DE L'OXYGENE MEDICINAL LIQUIDE – CITERNE MOBILE

Distribution complètement dédiée – citerne mobile dédiée à l'oxygène médicinal liquide	oui (50%)
Distribution non dédiée avec livraison des clients médicaux en premier	oui
Analyse pharmacopée du réservoir d'oxygène avant remplissage	non
Analyse pharmacopée de la citerne avant remplissage	non
Analyse pharmacopée de la citerne mobile pendant remplissage	non
Analyse pharmacopée de la citerne mobile en fin de remplissage	oui

FABRICATION DE L'OXYGENE MEDICINAL EN BOUTEILLE - ETABLISSEMENT DE CONDITIONNEMENT

Etablissement dédié à la fabrication de l'oxygène médicinal 200 bar	non
Etablissement non équipé d'un réservoir dédié à l'oxygène médicinal mais avec un réchauffeur et des rampes de conditionnement dédiés	non
Etablissement sans réservoir dédié, sans réchauffeur dédié mais avec des rampes de conditionnement dédiées	oui
Pas de rampe de conditionnement dédiée	non
Analyse pharmacopée de la citerne mobile avant remplissage du réservoir	non
Analyse pharmacopée pendant le dépotage	non
Analyse pharmacopée à la fin de remplissage du réservoir	non

Comme les tableaux ci-dessus le montrent, les stades de médicalisation de l'oxygène médicinal sont hétérogènes d'un pays à un autre et l'appréhension du circuit pharmaceutique diffère également.

Mais l'existence d'une réglementation européenne commune pousse l'ensemble des pays à l'harmonisation du circuit de fabrication en tant qu'activité pharmaceutique.

Ainsi, dès lors que les fabricants de gaz à usage médical décident de rester présents sur le marché de la santé, la mise en conformité est nécessaire et amène les fabricants de gaz médicaux à des choix stratégiques d'organisation.

C'est au travers de l'exemple de l'Espagne, que nous pourrions expliciter les choix qui s'offrent aux fabricants d'oxygène médicinal.

PARTIE C : EXEMPLE DE MISE EN CONFORMITE D'UN FABRICANT D'OXYGENE MEDICINAL EN ESPAGNE

1. INTRODUCTION

Depuis peu, en Espagne, les gaz médicaux, fabriqués industriellement, sont considérés d'un point de vue légal comme des médicaments. La réglementation pharmaceutique a été récemment redéfinie pour les intégrer. En effet, en décembre 2001 la loi sur le médicament 25/1990 a été modifiée et a incorporé par la loi 24/2001 une nouvelle section destinée (8a) aux gaz médicaux⁴⁵.

En février 2002, le guide des bonnes pratiques de fabrication des gaz médicaux a été publié. Il s'agit de la stricte traduction de l'annexe 6 des GMPs.

A l'heure actuelle, le décret royal⁴⁶ qui précise les conditions dans lesquelles les gaz médicaux doivent être fabriqués est en soumission au Conseil des Ministres.

A partir de sa publication, prévue au mois de mai 2003 au journal officiel « *Boletín Oficial del estado* », les fabricants de gaz auront un délai de dix huit mois pour se mettre en conformité avec ce décret royal ; réorganiser la fabrication de gaz médicaux en Espagne⁴⁷.

AIR LIQUIDE *Medicinal* se lance dans cette démarche de mise en conformité, indispensable pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament et être un maillon de la chaîne de la santé.

Ainsi les fabricants de gaz à usage médical en Espagne se trouvent dans la situation dans laquelle se trouvaient leurs confrères français ou belges il n'y a pas moins de 10 ans. Les espagnols peuvent bénéficier de leurs expériences pour les choix qu'ils seront amenés à faire.

Si, les préoccupations actuelles de mises en conformité concernent avant tout l'oxygène c'est parce que ce médicament est largement utilisé en thérapeutique par rapport aux autres médicaments.

De plus, les autres médicaments tels que le protoxyde d'azote, le monoxyde d'azote ou encore le mélange 50/50 protoxyde d'azote et oxygène sont à l'heure actuelle importés.

⁴⁵ 1) « *Los gases medicinales se consideran medicamentos y están sujetos al régimen previsto en la presente ley, con las particularidades que reglamentariamente se establezcan* ».

2) *Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 3.5 de esta ley, las empresas titulares, fabricantes, importadoras y comercializadoras de gases medicinales licuados podrán suministrarlos, conforme determinen las autoridades sanitarias competentes, a los centros asistenciales, socio-sanitarios así como a los pacientes con terapia respiratoria a domicilio. A tales efectos, se entenderá por gases medicinales licuados el oxígeno líquido, nitrógeno líquido y protoxido de nitrógeno líquido así como cualesquiera otros que, con similares características y utilización, puedan fabricarse en el futuro.*»

⁴⁶ Agencia del medicamento - Proyecto de real decreto por el que se regulan los gases medicinales –version 1-3/06/2001

⁴⁷ F.Munoz, G. Cisneros – 2002- Conférence d'AL MEDICINAL « Situation et configuration actuelles »

2. OBJECTIF

L'objectif de ce chapitre est de déterminer le processus qui permet de passer d'une activité industrielle existante à une activité de santé conforme à la réglementation pharmaceutique espagnole. Cette réglementation espagnole exige que :

- le circuit pharmaceutique permettant une fabrication⁴⁸ soit conforme à l'annexe 6 et à la Pharmacopée européenne ou à la Pharmacopée espagnole « *Real Farmacopea Espanola* »
- les laboratoires titulaires, fabricants, importateurs commercialisant des gaz médicaux soient des laboratoires pharmaceutiques et soient soumis aux exigences du décret royal 1564/1992.
- les gaz médicaux aient des Autorisations de Mise sur le Marché

Pour répondre à ces exigences, il s'agira premièrement de restructurer le circuit de l'oxygène médical conformément à l'annexe 6. Une fois le circuit défini, il sera possible d'élaborer les dossiers d'AMM de l'oxygène médical et de solliciter auprès de l'agence espagnole du médicament les autorisations d'ouvertures d'établissements pharmaceutiques.

L'Espagne d'un point de vue réglementaire s'inspire et s'appuie sur l'expérience des établissements pharmaceutiques français pour se mettre en conformité.

3. CIRCUIT DE L'OXYGENE MEDICINAL

Le circuit de l'oxygène médical couvre toutes les actions de production, de fabrication (opération de conditionnement) et de distribution de ce gaz.

L'annexe 6 des Bonnes Pratiques de Fabrication définit les conditions dans lesquelles toutes ces actions doivent être menées pour garantir la qualité du médicament tout au long du circuit.

⁴⁸ Solen BARGUILLE ép. BOUDIER - 10 décembre 1996 - Faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry - Thèse d'exercice de Docteur en Pharmacie « *Démarche qualité pour le conditionnement, les contrôles et la distribution des gaz médicaux* »

Ainsi, les grands principes sont les suivants :

- la séparation des flux entre des gaz de qualités différentes et entre différents gaz,
- la qualité du gaz médicinal conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne ou aux exigences de la Pharmacopée Espagnole « *Real Farmacopea Espanola* » ,
- la lotification et la libération pharmaceutique des lots de matières premières ou principe actif et des lots de produits finis,
- la traçabilité du médicament.

3.1. REORGANISATION DES FLUX

a) Choix des centres de conditionnement

En Espagne, AIR LIQUIDE possède plus d'une dizaine de sites de conditionnement d'oxygène destinés à un usage médical et à un usage industriel. La réglementation pharmaceutique l'obligeant, l'activité industrielle doit être désormais séparée de l'activité de santé en terme de flux.

Pour répondre à cette exigence, deux possibilités étaient envisageables : transformer tous les établissements de conditionnement en les scindant en deux zones distinctes : une zone dédiée à l'activité médicale et l'autre dédiée à l'activité industrielle (en garantissant une absence de croisement de flux) ou bien concentrer l'activité médicale sur quatre ou cinq établissements en les dédiant complètement à l'activité médicale.

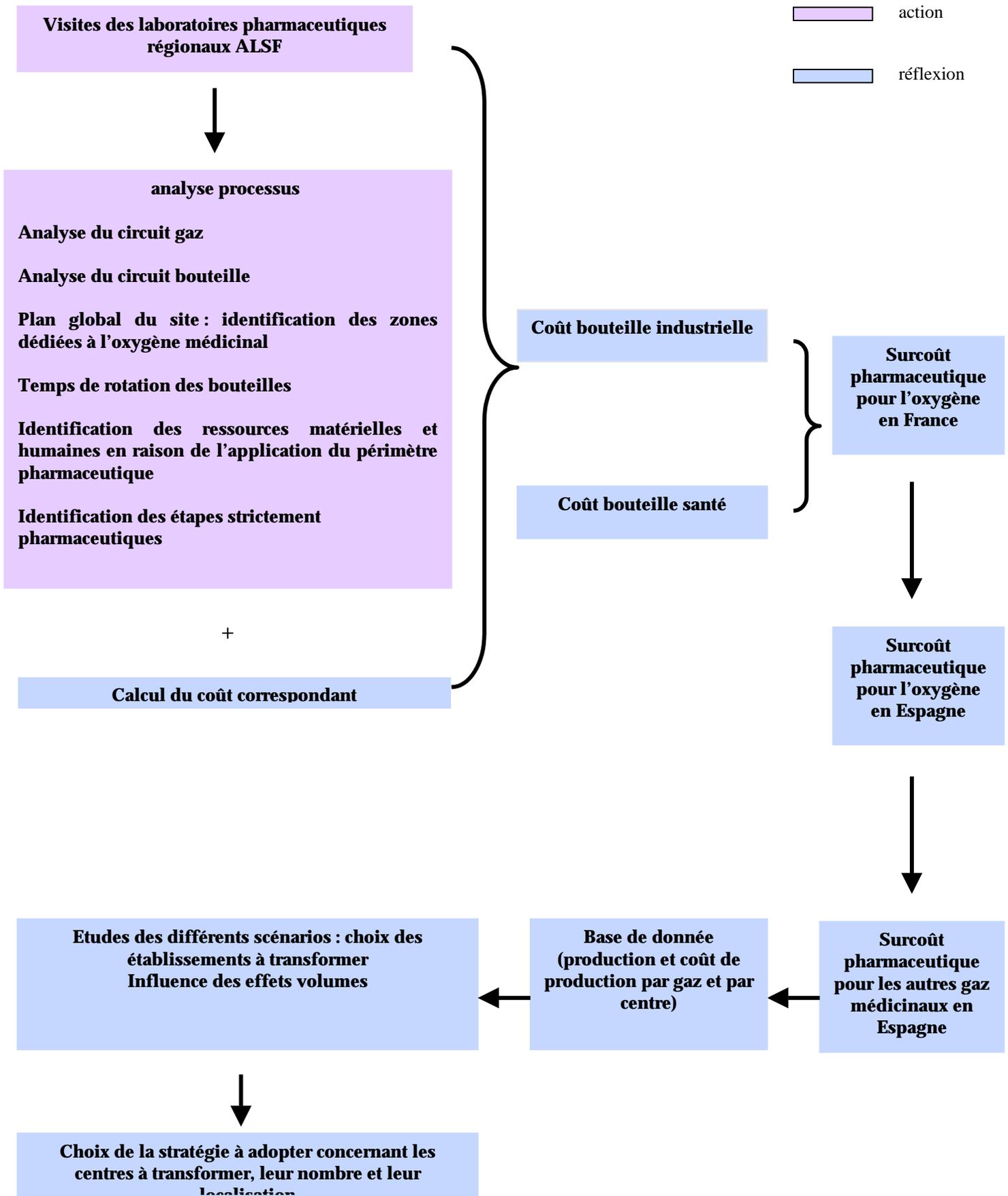
L'approche qui a été retenue est la seconde suite à une étude de coût menée en France sur les établissements de conditionnement. Les principes de l'étude sont présentés page suivante sous forme d'un synoptique.

b) Réservoir d'oxygène médicinal et rampes de conditionnement

Avec le choix de médicaliser certains centres, les rampes servant au conditionnement de l'oxygène seront obligatoirement dédiées à ce médicament. Il en est de même pour le réservoir de stockage de l'oxygène médicinal liquide, principe actif.

Il sera impossible de remplir le réservoir ou d'utiliser les rampes pour un gaz autre que l'oxygène médicinal. Ces dernières devront être équipées de flexibles spécifiques, compatibles uniquement avec les raccords des bouteilles d'oxygène médicinal.

Schéma de la méthode



c) Définition des zones dans le centre de conditionnement

Comme dans tout laboratoire pharmaceutique, les opérations de fabrication doivent se faire suivant le principe de la marche en avant ou de « production en ligne ».

A cette contrainte s'ajoute le fait que les emballages sont réutilisables. Les zones de remplissage doivent permettre de séparer et d'identifier de façon claire les bouteilles vides des bouteilles aux différents stades de production.

De plus le laboratoire doit disposer de zones séparées en fonction des différents gaz médicaux conditionnés, de manière à éviter les risques de confusion et d'intervention.

La nouvelle organisation sera axée sur l'identification de ces zones : il s'agit d'une exigence incontournable dans l'activité médicale où la distribution d'une bouteille d'oxygène médical non conforme pourrait avoir des conséquences dramatiques pour le patient.

d) Séparation des parcs de bouteilles

La couleur des emballages est un moyen d'identifier les bouteilles destinées à un usage médical de celles destinées à un usage industriel.

La couleur est soumise à la norme 4⁴⁹ « *colores de identificación de gases industriales y medicinales contenidos en botellas* ». (**appendice 6**)

Le principe de cette norme est le suivant : les bouteilles de gaz médicaux utilisent les mêmes couleurs que les bouteilles industrielles pour un gaz de dénomination commune. Par contre, les bouteilles destinées aux gaz médicaux sont identifiées par une croix de St André au niveau de l'ogive.

La couleur des bouteilles devra faire l'objet d'une mise en conformité par rapport aux exigences de la norme EN 1089-3.

e) Transport de l'oxygène médical liquide

En Espagne, le transport⁵⁰ de l'oxygène médical liquide n'est pas dédié. Les mêmes citernes mobiles livrent les établissements de santé et en fin de tournée les clients industriels. L'utilisation est mixte. La réglementation pharmaceutique ne remet pas en cause cette distribution. En effet, un gaz médical liquéfié peut être transporté dans les mêmes citernes mobiles que le gaz de même nature destiné à d'autres applications, à condition que la qualité de ce dernier soit au moins égale à celle du gaz médical.

Par contre dans le cas d'une telle distribution, les fabricants de gaz doivent équiper leurs citernes mobiles de clapet anti-retour afin d'éviter toute pollution venant des clients industriels. La mise en conformité portera sur ce point.

⁴⁹ Norma 4 : O.M de septembre de 1982. ITC-MIE-AP7. www.coitiab.es

⁵⁰ EIGA - -IGC DOC 87/02/F remplace la NT 512/93 - « *Changement de service des citernes de transport cryogéniques pour utilisation en oxygène* » -IGC DOC 87/02/F remplace la NT 512/93

Remarque : Pour des raisons pratiques d'accès, les citernes mobiles sont de faible tonnage et ne permettent de livrer qu'un client à la fois lors d'une tournée. La distribution de l'oxygène médicinal liquide est donc dédiée en partie.

3.2. CONFORMITE DE L'OXYGENE MEDICINAL AVEC LA PHARMACOPEE EUROPEENNE

a) Contrôles et pré-traitement des emballages

Quelle que soit l'activité, médicale ou industrielle, les emballages revenant de clientèle sont contrôlés pour des raisons de sécurité avant d'être de nouveau remplis lors de l'étape du « tri des emballages » (*contrôle de la date de réépreuve, de la conformité de marquage, de la couleur, de l'absence de déformation, traces de choc, coups..., de l'état du robinet, de l'état et positionnement du chapeau sauf pour les robinets à étrier pour utilisation avec ergots de sécurité, des étiquetages...*).

Concernant l'activité médicale, d'autres mesures doivent être prises pour garantir la qualité du médicament :

- les fabricants de gaz devront vérifier la pression résiduelle des bouteilles puisqu'une bouteille sans pression présente le risque d'être polluée,
- les bouteilles subiront un cycle de vide avant remplissage ; le cycle de vide devra garantir un niveau d'impureté maximal inférieur à 500ppm v/v pour une pression de remplissage de 200 bar.

Un schéma explicatif du cycle de conditionnement est présenté page suivante.

Pour se prémunir du risque éventuel de rétro-pollution, les fabricants de gaz en Espagne souhaitent équiper leur parc de bouteilles de robinets RPV afin de toujours garantir une pression résiduelle dans l'emballage.

Dans ce même esprit de médicalisation, les fabricants de gaz évolueront vers la commercialisation des petits et moyens emballages en alliage d'aluminium.

Un allègement de ces bouteilles est appréciable et améliore la qualité des prestations rendues au personnel soignant ou au patient.

D'autre part, les bouteilles d'aluminium ont un état de surface meilleur, ce qui permet en sortie de réépreuve hydraulique de mieux sécher la bouteille.

Ces bouteilles en alliage d'aluminium présentent l'avantage de ne pas réagir avec l'eau.

Pour ces deux raisons, les phénomènes de corrosion sont plus rares ou plus lents.

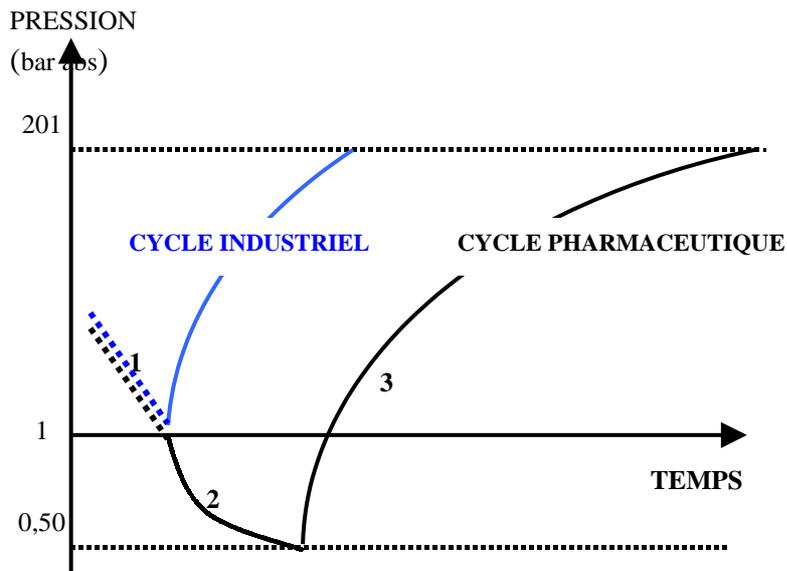


Schéma explicatif de la cinétique de remplissage de bouteilles et de cadres d'oxygène médicinal à 200 bar, à 15°C.

- Etape 1 : Mise à l'air à pression atmosphérique
- Etape 2 : Mise sous vide des bouteilles à 50 mbar absolu
- Lent remplissage jusqu'à 5 bar pour casser le vide
- Etape 3 : Remplissage pour une pression nominale de bouteille de 201 bar absolu à 15°C

b) Garantie de la bouteille pleine

Il est important de procéder aux vérifications appropriées pour garantir que les récipients ont été remplis. Il est possible d'avoir une indication du remplissage correct d'une bouteille en vérifiant que sa surface extérieure est chaude en fin de cycle de remplissage.

Chaque bouteille remplie devra être contrôlée par une méthode appropriée permettant de mettre en évidence une fuite (comme l'utilisation d'un détecteur liquide moussant compatible avec l'oxygène).

Ces contrôles devront être effectués avant la mise en place du système de garantie d'inviolabilité au niveau du robinet.

c) **Qualification / validation**

Toutes les opérations critiques telles que le transfert d'oxygène liquide, le cycle de remplissage devront faire l'objet d'une validation.

Tous les appareils entrant dans ces opérations critiques, devront faire l'objet d'une qualification (exemple : automate de conditionnement).

d) **Analyse pharmacopée**

Dans l'organisation actuelle, la teneur en oxygène médicinal n'est pas systématiquement contrôlée aux divers stades du circuit : en centrale de production, lors des opérations de transfert avec les citernes mobiles ou lors du conditionnement.

La réglementation pharmaceutique exige en plus de ce contrôle qualité, une analyse « pharmacopée » où certaines impuretés sont dosées également.

Les analyses pharmacopée devront être effectuées par un technicien qualité à l'aide des appareils décrits dans la monographie de l'oxygène médicinal de la pharmacopée espagnole. Ces appareils devront faire l'objet d'un étalonnage régulier.

Remarque : la monographie espagnole de l'oxygène est la traduction exacte de la monographie européenne.

L'Oxygène Médicinal est décrit dans la monographie 0417 de la Pharmacopée Européenne en vigueur comme suit :

Substance à doser	Méthode analytique	Spécification de la Pharm. Eur. en vigueur
O₂	Paramagnétisme	≥ 99,5 % V/V de O ₂
CO₂	Infra Rouge	≤ 300 ppm V/V de CO ₂
CO	Infra Rouge	≤ 5 ppm V/V de CO
H₂O	Hygromètre électrolytique	≤ 67 ppm V/V d'eau

Le titulaire de l'autorisation de fabrication devra avoir un département de contrôle qualité qui établira, validera et appliquera tous les contrôles qualité. Ce département de contrôle qualité devra être indépendant de l'activité de production.

e) Système qualité conforme aux Bonnes pratiques de Fabrication

Les fabricants de gaz ont déjà des systèmes qualité très bien définis avec des procédures qualités élaborées et rodées. Mais avec la réglementation pharmaceutique, ce système doit être remanié de manière à prendre en compte les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Toutes les opérations relatives aux gaz médicaux doivent être redéfinies par des procédures écrites destinées à éviter toute contamination du gaz médical.

Ces procédures reprendront par exemple les opérations de transvasement de gaz liquéfié, les contrôles avant remplissage des bouteilles ou encore les opérations de maintenance et de réépreuve hydraulique des emballages.

3.3. Lotification et libération des lots

Le passage de l'activité industrielle à l'activité pharmaceutique nécessite de mettre en place les étapes clés de la lotification des médicaments et de leur libération par une personne « responsable ».

Cette notion de lotification n'est pas nouvelle pour l'industriel notamment pour le circuit de l'oxygène médical liquide mais son application est différente dans le cas d'un laboratoire pharmaceutique où la lotification sert de support à la traçabilité des médicaments, indispensable en cas de rappel de lot lié ou non à des cas de pharmacovigilance.

a) Lotification de l'oxygène médical liquide

Suivant l'annexe 6, « *les gaz vrac destinés à être utilisés en tant que médicament doivent être définis en tant que lots, contrôlés conformément aux monographies de la Pharmacopée européenne et libérés en vue du remplissage.* »

Actuellement les centrales de production d'AIR LIQUIDE en Espagne possède un réservoir d'oxygène sur lequel viennent se remplir les citernes mobiles.

La production de l'oxygène étant continue, les fabricants de gaz ont plusieurs solutions pour effectuer cette lotification comme par exemple :

- définir le lot d'oxygène médical vrac de manière temporelle : quantité d'oxygène médical produite dans une journée. Une analyse pharmacopée étant effectuée chaque jour pour la libération.
- définir le lot d'oxygène médical vrac par la quantité chargée dans une citerne mobile. A chaque nouveau remplissage de citerne mobile correspond un numéro de lot.

- ajouter en aval du réservoir industriel un réservoir dédié à l'oxygène médicinal liquide permettant de remplir plusieurs citernes mobiles. Le remplissage de ce réservoir se fait par une opération de transfert discontinu qui doit être validée. Le lot est défini par le contenu de ce réservoir dédié nouvellement rempli. Ce lot est isolé. Il devra être analysé en vue de sa libération.

En Espagne, c'est cette troisième solution qui semble être retenue.

Il n'est pas encore clairement établi que toutes les centrales de production feront l'objet d'adaptation. Quelques unes seulement seront peut-être concernées.

Remarque : les centrales de production qui fabriqueront l'oxygène médicinal ne feront pas l'objet d'une validation pharmaceutique des points critiques (épuration de l'air, séparation de l'air) comme cela est recommandé dans l'annexe 6. En revanche, l'étape de transfert entre le réservoir industriel et médical devra être validée.

La lotification de l'oxygène médicinal liquide présente des particularités par rapport aux médicaments classiques. En effet l'oxygène liquide médicinal étant stocké sous sa propre tension de vapeur (et non à la pression atmosphérique), il persiste une pression résiduelle dans le réservoir de stockage quelle que soit la quantité d'oxygène liquide restant.

Il reste toujours une quantité résiduelle d'oxygène médicinal liquide dans les réservoirs et ce par construction.

Aussi les lots définis résultent-ils toujours d'un mélange de plusieurs lots. Ce mélange est homogène pour les raisons suivantes :

- un brassage continu de l'oxygène nouvellement introduit s'accomplit naturellement avec le volume résiduel et aboutit de ce fait à une homogénéisation du lot reconstitué,
- aux mouvements de brassage intervenant lors du remplissage, s'ajoutent continuellement à l'intérieur du réservoir des mouvements de convection liés au fait que l'oxygène liquide est en perpétuelle ébullition.

C'est ce nouveau lot d'oxygène médicinal liquide homogène et identifié qui fera l'objet du contrôle physico-chimique conformément à la monographie de la Pharmacopée Européenne en vigueur.

La lotification du lot de matière première au laboratoire pharmaceutique de conditionnement devra se faire selon le même principe décrit précédemment : le lot constitué correspondra à la quantité d'oxygène médicinal liquide contenu dans le réservoir en fin de remplissage

La taille du lot correspondra à la quantité d'oxygène médicinal liquide contenu dans le réservoir juste après remplissage par la citerne mobile.

b) Lotification du produit fini

Les fabricants de gaz doivent définir un lot de produit fini. Le produit fini correspond à l'oxygène médicinal comprimé dans une bouteille ou dans un cadre.

c) La libération des lots

La libération de lots est une opération strictement pharmaceutique. La libération du lot se fait par le Directeur Technique au vu du dossier de lot.

Le Directeur Technique

Il s'agit d'une personne licenciée en pharmacie, en médecine, en sciences vétérinaires, chimie, physique, en sciences de la santé etc... qui possède les connaissances pour accomplir les responsabilités qui lui incombent. Il doit répondre aux exigences du décret royal 1564/1992.

Les centres fabricants, en plus du Directeur Technique, devront avoir au minimum, de façon permanente et continue, un responsable du contrôle de la qualité, un responsable de la Fabrication, placés sous l'autorité du Directeur Technique.

Le dossier de lot

Il regroupe les différentes informations relatives aux opérations de conditionnement. Il permet de garantir la traçabilité de chaque bouteille eu égard aux principaux aspects des opérations de remplissage concernées. Dans le dossier de lot devront être référencés par exemple la date et l'heure de remplissage, le matériel utilisé, les résultats des essais de contrôle qualité, un exemplaire de l'étiquette portant le numéro de lot etc....

En attente de la libération du lot, les bouteilles devront être stockées dans une zone « dite de quarantaine » clairement identifiée. Les bouteilles une fois libérées pourront être stockées dans la zone de préparation des tournées.

Tant que le lot n'est pas libéré, un système devra garantir que :

- les citernes mobiles ne peuvent se charger,
- les opérations de conditionnement ne peuvent commencer
- les bouteilles ne peuvent être distribuées.

3.4. Traçabilité

La traçabilité du médicament est une exigence pharmaceutique. En effet, en cas de rappel de lots, le fabricant doit pouvoir localiser les lots à rappeler le plus rapidement possible et ce pour des raisons de santé publique.

Pour l'instant, il n'y a pas de système de traçabilité réellement mis en place. Celui envisagé serait basé sur un système de code barre.

Le système informatique qui gèrera toutes les informations devra faire l'objet d'une validation. Pour garantir sa fiabilité, des simulations de rappel de lots devront être menées.

Pour les gaz médicaux conditionnés en bouteille, la mise en place d'un système de traçabilité est d'une complexité rare. En effet, les emballages sont réutilisables, ils circulent en permanence. A chaque nouveau remplissage, un nouveau numéro de lot leur est attribué.

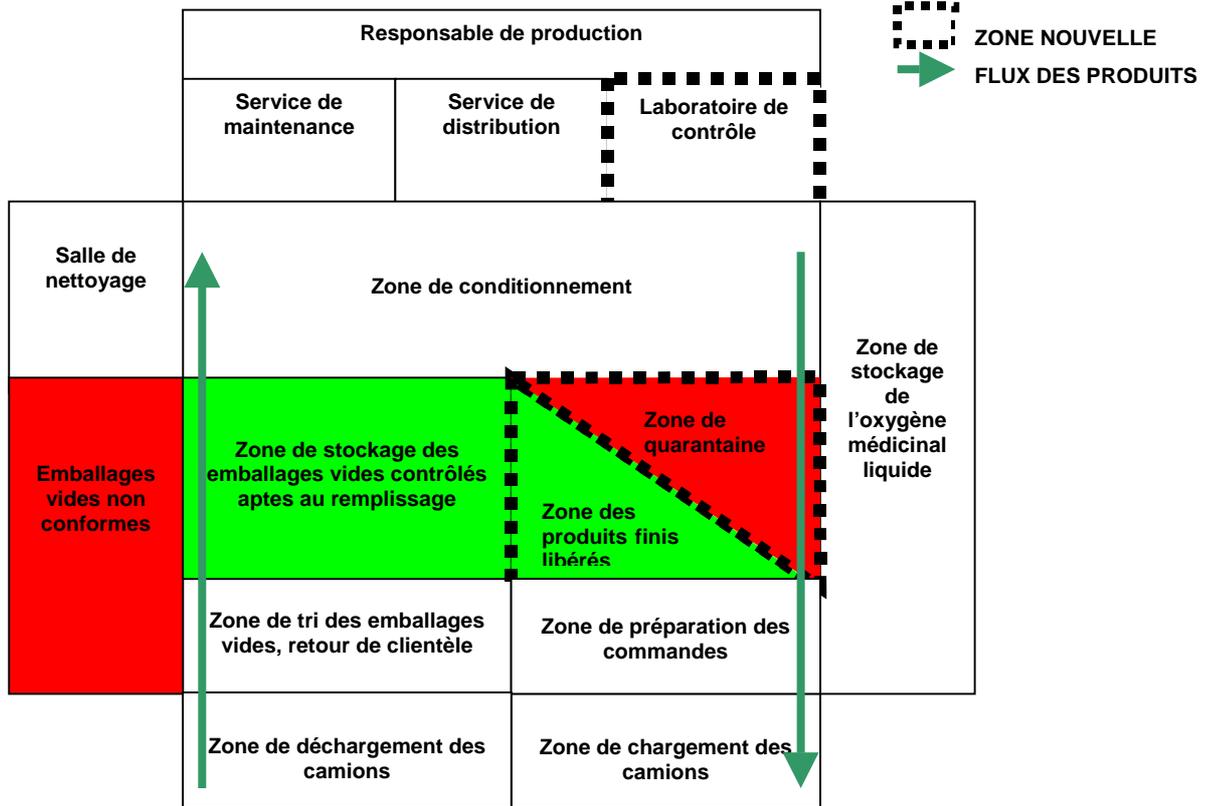
De plus, mettre en place un système de traçabilité à partir d'une activité déjà existante est fastidieux notamment pour l'élaboration de la base de donnée.

Ainsi, garantir la qualité du médicament nécessite d'investir dans des moyens personnels et matériels. Ces moyens permettent au sein de l'Etablissement de fabrication :

- de certifier la conformité de chaque lot aux spécifications autorisées.
- de mettre en place les opérations assurant l'élaboration uniforme des gaz médicaux,
- d'assurer l'homogénéité des lots en contrôlant les niveaux de qualité.

Les schémas explicatifs du circuit de l'oxygène médical prévu et de l'organisation du laboratoire pharmaceutique de fabrication avec son périmètre sont présentés page suivante.

LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE DE CONDITIONNEMENT



4. DEMARCHES REGLEMENTAIRES AUPRES DE L' AGENCE ESPAGNOLE DU MEDICAMENT

4.1. AUTORISATION DE LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE

a) Démarche administrative

Les fabricants de gaz devront solliciter auprès de l'Agence Espagnole du Médicament, rattachée au Ministère de la Santé et de la Consommation, une autorisation de laboratoire pharmaceutique conforme au décret royal 1564/1992 à la fois pour les établissements fabricants⁵¹ et pour l'établissement titulaire⁵².

Cette demande devra être accompagnée des informations ou documents suivants :

- nom et adresse du demandeur et s'il s'agit d'une personne morale,
- certification de son inscription au registre du commerce,
- emplacement des installations,
- activités pour lesquelles l'autorisation est demandée et dans le cas du fabricant les opérations que l'on se propose de réaliser,
- nom, titre et expérience, prouvée sous forme documentaire, du Directeur technique proposé,
- mémoire technique des installations, dont le contenu devra être conforme à l'annexe 6 (pour les Etablissements fabricant uniquement),
- rapport signé par le Directeur Technique, dans lequel sera justifiée l'adéquation des moyens en personnel et matériel vis-à-vis des fins ou activités pour lesquelles est demandée l'autorisation, et démontrant que les conditions adéquates en vue de la production sont réunies avec garantie de qualité, conformément à la législation en vigueur,
- redevance.

Le centre titulaire devra fournir les mêmes éléments à l'exception du mémoire technique.

⁵¹ Etablissement fabricant : « Personne physique ou morale autorisée à réaliser tout ou partie des activités nécessaires à la fabrication des gaz médicinaux, ou le conditionnement dans des récipients destinés à l'usage thérapeutique, indépendamment du fait de disposer d'une ou plusieurs unités de fabrication. »

⁵² Etablissement titulaire : « Personne physique ou morale qui a obtenu des autorités sanitaires l'autorisation de mise sur le marché d'un gaz médicinal. Le centre titulaire est responsable de l'AMM et de la libération des lots. Le titulaire de l'AMM peut être le fabricant ou bien deux personnes distinctes. »

b) Déroulement de la procédure

Dans un délai de 60 jours à compter de la demande aura lieu la visite d'inspection. Elle a pour objet de vérifier que le demandeur dispose de moyens en personnel et matériel adéquats en vue de garantir la qualité pharmaceutique dans chacune des opérations objet de la demande, et afin que les activités réalisées ne mettent pas en danger la santé publique et le milieu ambiant. La décision d'autorisation ou de refus de la demande sera motivée, prise dans un délai de 90 jours à compter de la présentation de la demande.

L'autorisation sera publiée dans le Boletín Oficial del Estado.

4.2. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

a) Elaboration du dossier de demande d'AMM

Nombre de dossier à déposer

Le supposé titulaire de l'AMM devra déposer auprès aux Autorités compétentes un dossier de demande d'AMM chaque fois que l'un des critères cités ci-dessous varie :

- état physique (liquide ou gazeux)
- pression des gaz comprimés,
- type de récipient,
- concentration du principe actif lors des mélanges.

Ainsi, l'oxygène médicinal 200 bar en bouteille et en cadre, l'oxygène médicinal liquide en évaporateur font par exemple l'objet de demandes d'AMM distinctes.

Caractéristiques du dossier de demande d'AMM

L'oxygène médicinal fabriqué est conforme aux caractéristiques techniques de qualité exigées dans la Pharmacopée Européenne.

L'oxygène a un usage bien établi. Ainsi, d'après la Directive 2001/83 CE, les parties « efficacité » et « toxicologique » ne sont pas exigées dans le dossier.

Ainsi, les dossiers de demande d'AMM seront des dossiers dits « abrégés ». Seuls les renseignements⁵³ concernant la qualité du médicament devront être fournis pour l'évaluation.

⁵³ Décret Royal 767/1993 : « *Porte sur la réglementation de l'évaluation, de l'autorisation, de l'enregistrement et des conditions de dispensation des spécialités pharmaceutiques et autres médicaments fabriqués industriellement.* »

Les éléments à fournir sont les suivantes :

- composition du produit en % ,
- usage thérapeutique habituel,
- centre titulaire autorisé,
- centre fabricant autorisé,
- spécifications de chaque ingrédient avec indication à la pharmacopée officielle correspondante,
- spécification du produit fini et méthodes de contrôle validées par l'Etablissement et autorisées par l'Agence Espagnole du Médicament ou celles de la Pharmacopée officielle,
- schéma du procédé de fabrication,
- nature et compatibilité avec les emballages qui seront utilisés,
- études de stabilité et date de péremption, si nécessaire,
- redevance.

Format du dossier de demande d'AMM

Le dossier devra être présenté sous le format « *Common technical Document* »⁵⁴, CTD.

Ce format international⁵⁵ était réservé auparavant pour les demandes d'AMM centralisées.

A partir du mois de juillet 2003, il devient le format obligatoire pour toutes les demandes d'AMM qu'elles soient nationales ou centralisées.

Ce format est nouveau pour la majorité des industries pharmaceutiques déjà bien en place. Un travail important sera nécessaire pour s'approprier ce nouvel outil.

b) Démarche administrative

L'Agence Espagnole du Médicament réalise la vérification qu'elle estime adéquate et, dans le délai de 90 jours à compter de la présentation de la demande, elle communique sa décision de refuser ou d'autoriser la mise sur le marché du produit demandé.

L'AMM est valable pour une durée de cinq ans à partir de sa date d'obtention. Elle est renouvelable.

L'obtention de l'AMM et l'obtention de l'autorisation des centres se font de manière concomitante puisque les deux démarches sont très liées l'une à l'autre.

⁵⁴ EMEA - Guideline – ICH 4 : « *Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use : organisation of the CTD* » - <http://emea.eu.int/index/indexh1.htm>

⁵⁵ EMEA - Notice to applicants for marketing authorisation for medicinal products for human use – volume 2- (vol.2A, vol.2B, vol.2C), édition 2001 <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/home.htm>

4.3. CONSEQUENCE DE L'OBTENTION DE L'AMM

a) Contrôle de la Publicité

Les fabricants de gaz médicaux conformément à la loi 25/1990 du médicament devront mettre en place un système de contrôle de l'information et de la publicité.

La publicité des médicaments à base de gaz médicaux sera soumise aux dispositions du décret royal 1416/1994 portant réglementation de la publicité des médicaments à usage humain. La publicité des gaz médicaux devra s'adresser uniquement aux professionnels de santé, toute publicité à l'attention du grand public étant exclue.

b) Pharmacovigilance

Les fabricants de gaz médicaux conformément à la loi 25/1990 du médicament devront mettre en place un système de pharmacovigilance pour permettre la remontée des informations concernant un effet indésirable non déclaré ou un mésusage du médicament.

Ce système de pharmacovigilance sera étroitement lié au système de traçabilité et à la procédure de rappel de lot.

c) Responsabilité pharmaceutique

La responsabilité pharmaceutique du Directeur Technique s'applique au niveau :

- des réservoirs dédiés au médical situés dans les centrales de production,
- des centres de conditionnement et des sous-traitants avec lesquels ils travaillent, dans le respect des BPF,
- de la distribution par une flotte de camions et de citernes mobiles au domaine médical et réservés à un seul gaz donné,
- des évaporateurs fixes installés dans les établissements de santé, et ceci jusqu'à la Vanne Soupape Prise, VSP (dite de vanne de sectionnement en sortie d'installation).

Le pharmacien responsable doit garantir une continuité de fourniture 24h/24 des gaz médicaments.

Les responsabilités pharmaceutiques au niveau hospitalier et au niveau de la dispensation ne sont pas encore bien définies. Chaque praticien hospitalier en charge des gaz médicaux a ses propres règles. Il est probable que les responsabilités définies par la suite seront similaires aux responsabilités pharmaceutiques françaises.

Il existe une très grande similitude entre l'organisation pharmaceutique espagnole et l'organisation française.

Le fait que les textes réglementaires soient très proches concourent à cette ressemblance.

Le point qui diffère réellement entre ces deux pays est l'approche logistique :

- la distribution est dédiée en France alors qu'elle ne l'est pas en Espagne.

- l'activité de dispensation à domicile de l'oxygène médical diffère également.

En France, il existe des structures dispensatrices avec un statut juridique précis.

En Espagne, ce type de structure n'est pas défini. L'existence de régions autonomes entraîne une disparité de facturation qui ne facilite pas l'émergence d'un statut de dispensation à domicile.

De plus, en raison de leur réseau routier, les fabricants de gaz espagnols souhaitent privilégier l'utilisation de concentrateurs pour les patients éloignés et ceux dont la consommation est élevée.

En conclusion,

Dans ce nouveau contexte, la préoccupation majeure des autorités compétentes et des organismes notifiés est l'harmonisation de l'activité des fabricants de gaz à usage médical. L'objectif principal est de réduire les risques de santé publique, de garantir une sécurité d'utilisation, et de redéfinir les responsabilités de chacun, imposé par le statut de médicament des gaz médicaux.

Mais, cette volonté d'harmonisation se heurte à des contraintes nationales et aux diverses cultures d'entreprises. En effet, les pays européens ayant une activité pharmaceutique reconnue comme telle pour l'oxygène, présentent des circuits de fabrication différents.

Garantir la qualité du médicament par des mesures de contrôle fiables, par sa traçabilité sont les moyens fondamentaux qui permettent l'amélioration de la santé publique.

L'exemple de l'Espagne et la description du processus permettant de passer d'une activité industrielle à une activité pharmaceutique, illustre ce que les industriels appellent « un surcoût pharmaceutique ». Il est en relation directe avec la part de l'activité consacrée à la mise en œuvre des tâches pharmaceutiques.

Comme nous avons pu le voir, la mise en conformité nécessite des investissements humains et matériels importants. Ainsi, dès lors que l'autorité compétente nationale reconnaît le gaz à usage médical comme un médicament, le fabricant est dans l'obligation de se conformer à la nouvelle réglementation pharmaceutique. Le fabricant de gaz médicinal se trouve face à un choix : continuer à être présent sur le marché de la santé en faisant les investissements nécessaires ou se restreindre au marché industriel.

Pour les fabricants ayant fait le choix de participer à l'activité de santé, le moment pour eux est idéal pour de se conformer au système normatif européen et élargir leur marché de santé. Mais, les différents dirigeants, à la base très demandeurs de cette démarche d'harmonisation, sont aussi très préoccupés par les budgets engagés.

Au-delà des aspects de santé publique, la réglementation pharmaceutique est en quelle que sorte un frein à la concurrence. En effet, elle empêche l'implantation de fabricants de gaz qui n'auraient pas les moyens ou qui n'auraient pas fait le choix d'investir pour se mettre en conformité avec la nouvelle réglementation.

En France, où la réglementation pharmaceutique est très exigeante, quatre sociétés seulement se partagent le marché. En revanche, en Italie celle-ci l'est moins, une trentaine de sociétés sont présentes sur le territoire. Cette réglementation pharmaceutique met donc en jeu des intérêts économiques importants.

Une véritable évolution des mentalités est nécessaire : au niveau des dirigeants et des opérateurs pour que l'évolution du processus qualité donne la meilleure garantie au client final qu'est le patient.

Ceci nécessite donc de dépasser le principe d'obligation qu'impose la réglementation pharmaceutique et d'aller vers un principe de motivation globale de la qualité dans l'entreprise.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) A.Dauphin, M.Segui – 1991 - Les gaz à usage médicaux - édité par Arnette. : 7-28
- 2) M.DONGMO - 27/09/2000 - Faculté de pharmacie de Paris XI - Thèse de docteur en pharmacie : « gaz à usage médical : réglementation et moyens de mise à disposition à l'hôpital, exemple de l'oxygène »
- 3) Dictionnaire de la langue française – 1990 - édition hachette
- 4) Dictionnaire 6 volumes –1977 - Larousse
- 5) Marielle BASTIDE - 24 janvier 1994 - Faculté de Pharmacie de Montpellier - Thèse de docteur en pharmacie : « Conséquences économiques, juridiques et industrielles liées à son nouveau statut médicamenteux »
- 6) A.Houberechts -Traité de thermodynamique technique - 2^{ème} édition - page 131
- 7) J.Givauchon, P.massot, R.Bensimon - 1960 - Précis de génie chimique - tome 1- Chapitre 6 « Point critique - équation d'état - fugacité » - édité par Berger-Levrault.
- 8) l' AIR LIQUIDE - Encyclopédies des gaz - 1976 - édité par ELSEVIER
- 9) « Qu'est ce qu'un gaz en phase supercritique ». Eurêka – novembre 1999, n°49 bis - page 14
- 10) Christine Suze - 1/07/1997 - Faculté de Pharmacie de Marseille - Thèse de Docteur en Pharmacie : « Contribution à l'étude des gaz médicaux utilisés comme médicaments »
- 11) Annex 6 to the EU Guide to the Good Manufacturing Practice : manufacture of medicinal gases.
www.europe.eu.int/eur-lex/fr/index.html
- 12) AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONAL - septembre 2002 - Dossier de demande d'AMM –Oxygène Médicinal 200 bar SOAR – Partie IIA
- 13) AIR LIQUIDE– Procédure RI C.01.06 GIS
- 14) Arrêté du 17 décembre 1998 modifiant l'arrêté du 5 décembre 1996 modifié, dit " arrêté ADR ", relatif au transport des marchandises dangereuses par route.
- 15) AIR LIQUIDE Santé FRANCE - juil. 2001 - catalogue GAZ - Réf GAZ0010.0
- 16) Dossier de demande d'AMM Oxygène Médicinal Liquide SOAR - Septembre 2002 – AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONAL
- 17) www.processs.com
- 18) AIR LIQUIDE Santé FRANCE - Direction pharmaceutique - qualité – sécurité – 2002 - support de présentation « gaz à usage médical »
- 19) www.distrimed.com
- 20) « l'oxygène médical est à manipuler avec précaution . La revue Prescrire, numéro 229, juin 2002 : 458-459
- 21) Professeur GIRAUD - 3 avril 2002 - Hôpital Louis Mourier - Conférence « l'évolution globale des gaz à usage médical »
- 22) Agence du Médicament – 1997 - Les dossiers de l'Agence . Chapitre A : les gaz médicaux - p.122-130

- 23) Les guides et recommandations des GPEM. www.minefi.gouv.fr
- 24) Professeur GIRAUD - 5 avril 2002 - Hôpital Louis Mourier - Conférence « *Evolution réglementaire et normative du détrompage* »
- 25) EIGA - PIC-Meeting sept 5, 2001 « *Cylinders and cylinders valves used for medicinal gases* »
www.eiga.org
- 26) Brochure « La réglementation européenne des équipements sous pression » - collection : la libre circulation des produits en Europe – Secrétariat d'état à l'industrie, délégué interministériel aux normes sous-Direction de la Qualité pour l'industrie et la Normalisation (SQUALI)
- 27) AIR LIQUIDE meeting on TPED, Paris, may 29th, 2001
- 28) www.proteccioncivil.org
- 29) JORF du 8 octobre 1977 : décret n°77-1133 du 21 septembre pris pour application de la loi n°76-643 du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement.
- 30) Arrêté du 10 mars 1997 relative aux installations classées pour la production de l'environnement
- 31) www.hosmat.fr - <http://hosmat.com/assurqualite/som2gaz.html>
- 32) EIGA - janvier 2001 - « gaz cylinders –color coding »- Position Paper PP01
- 33) Bulletin officiel « Bonnes Pratiques de Fabrication » n°98/5 bis – 5^{ème} édition -1998
- 34) Code de la santé Publique - livre 1 - chapitre 4 -titre 2, article L.5124-1
- 35) « Responsabilité au présent et au futur »-le Moniteur hospitalier n°96, mai 1996 p.21-29
- 36) Jean Lorenzi – 2002 « Les responsabilités du pharmacien » - édité par Litec.
www.litec.com
- 37) Lettre du Ministère de l'Emploi et de la Solidarité n°983740 du 2 janvier 1998
- 38) Journal Officiel de la République Française, 12 février 1998
- 39) Rules and guidance for pharmaceutical manufacturers and distribution – 2002 –MCA – Department of health
- 40) Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice : Qualification and Validation.
www.europe.eu.int/eur-lex/fr/index.html
- 41) Note for guidance CPMP/QWP/1719/00 – Jan.2002. www.eudra.org/emea.html
- 42) MESSER - 04-06 september 2001 – Düsseldorf – Germany - PIC/S Expert circle on medicinal gases - « The monograph of the European Pharmacopoeia »
- 43) EIGA – 2002 – Good manufacturing practice guide for medicinal gases – EIGA 902/02
- 44) P.Poitou, C.Fouret, E.Duffau -2002 - « Affaires réglementaires – Situation réglementaire des gaz à usage médical en France » - Ann.Pharm Fr - 60 : 326-332
- 45) Agencia del medicamento - Proyecto de real decreto por el que se regulan los gases medicinales –version 1-3/06/2001
- 46) F.Munoz, G. Cisneros – 2002- Conférence d'AL MEDICINAL « Situation et configuration actuelles »

47) Solen BARGUILLE ép. BOUDIER - 10 décembre 1996 - Faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry - Thèse d'exercice de Docteur en Pharmacie « *Démarche qualité pour le conditionnement, les contrôles et la distribution des gaz médicaux* »

48) Norma 4 : O.M de septembre de 1982. ITC-MIE-AP7. www.coitiab.es

49) EIGA - IGC DOC 87/02/F remplace la NT 512/93 - « *Changement de service des citernes de transport cryogéniques pour utilisation en oxygène* » -IGC DOC 87/02/F remplace la NT 512/93

50) EMEA - Guideline – ICH 4 : « *Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use : organisation of the CTD* »
<http://emea.eu.int/index/indexh1.htm>

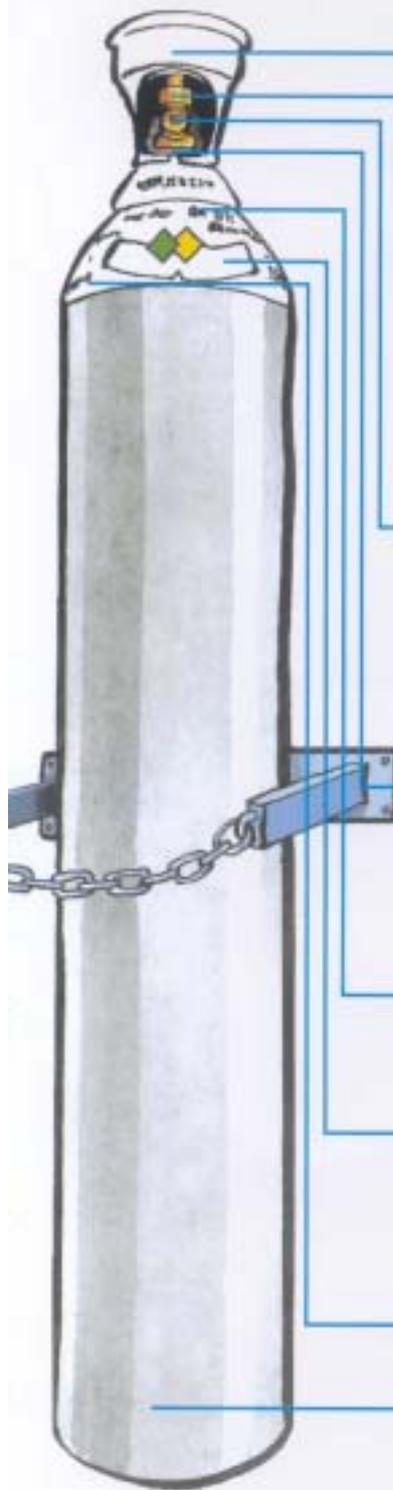
51) EMEA - Notice to applicants for marketing autorisation for medicinal products for human use – volume 2- (vol.2A, vol.2B, vol.2C), édition 2001
<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/home.htm>

5.

6. APPENDICE 1

FICHES SECURITE

Mieux connaître la bouteille pour utiliser les gaz en toute sécurité



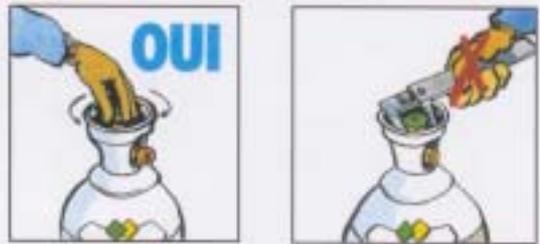
Le chapeau

Ne retirez jamais le chapeau d'une bouteille : il protège le robinet.



Le robinet

Il est conçu pour être manœuvré à la main. Jamais avec une clé.



Le raccord

Les raccords sont différents selon les gaz pour éviter tout accident.



Ne graissez pas les raccords.

Ne bricolez jamais les raccords et les détendeurs.

La rondelle plastique

Elle indique l'année où doit être vérifiée la bouteille.



L'ogive



L'étiquette



Les marquages

Ils identifient la bouteille et son propriétaire.

Le fût

Il doit être respecté : pas de chocs, de coups d'arc, etc.



Utilisez les gaz en toute sécurité

L'oxygène

Oxygène = combustion vive



Même les métaux brûlent dans l'oxygène.

LE COUP DE FEU

Avec la pression, la combustion du métal devient un coup de feu : explosion, flammes, projection de métal en fusion.



Ne jamais remplacer l'air comprimé ou l'azote par de l'oxygène pour des outils pneumatiques.

Pour éviter le coup de feu

PROPRETÉ



Nettoyer les raccords, pas de gras, pas de poussières.



Boucher les raccords ouverts, les insectes peuvent y pénétrer.

MATÉRIELS ADAPTÉS



Symbole des matériels utilisables avec de l'oxygène.



N'utiliser que des joints spéciaux oxygène.

PRÉCAUTIONS



Ouvrir lentement les bouteilles.

Tester l'étanchéité avec le "1000 bulles".



Pas de pâte à joint ou filasse naturelle.



NON !

Ne jamais resserrer sous pression un raccord qui fuit.



Avec ALTOP, et son détendeur intégré, pas de contact avec la haute pression : la sécurité est "réinventée".



AIR LIQUIDE

Utilisez les gaz en toute sécurité

Sachez maîtriser la pression



200 bar =
un éléphant
sur une carte
de crédit

**Utilisez un détendeur
pour abaisser la pression**



VÉRIFIEZ SON BON ÉTAT :
- les manomètres fonctionnent
- les raccords ne fuient pas
NE LE BRICOLEZ PAS



Testez l'étanchéité avec le "1 000 bulles"

**Faites attention
aux projections**



Une pièce mal fixée...
est éjectée comme une balle de fusil

NON!
Ne jamais resserrer sous pression
un raccord qui fuit



Se placer hors de l'axe d'éjection du
détendeur en ouvrant une bouteille



ATTENTION !
Un flexible non branché "fouette"

Ne transvasez pas



AIR LIQUIDE

Utilisez les gaz en toute sécurité

La manutention des bouteilles

Bien déplacer une bouteille



Pour sortir (ou rentrer) une bouteille d'un rack ou d'un panier :

- une main sur le chapeau
- une main sur l'ogive

ATTENTION AUX DOIGTS



Pour rouler une bouteille :

- contrôler son équilibre par la main sur le chapeau en gardant la bouteille près du corps
- la faire rouler de l'autre main sur le fût



Les grandes bouteilles sont lourdes

Veiller à sa stabilité



Bouteille attachée
Esprit libéré



Ne tournez pas le dos à une bouteille que vous venez de poser



Derrière une porte ce n'est pas le meilleur endroit pour déposer une bouteille

Le bon mouvement

Relèver ou coucher 1 bouteille :

- jambes pliées
- dos droit



Attention aux entorses et faux mouvements
NE RATTRAPEZ PAS UNE BOUTEILLE QUI TOMBE

Portez vos protections individuelles



chaussures de sécurité



gants de sécurité



AIR LIQUIDE

7. APPENDICE 2

INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES GAZ A USAGE MEDICAL

Statut réglementaires & indications thérapeutiques des gaz à usage médical

GAZ MEDICAMENTS 1	STATUT REGLEMENTAIRE 2 France	INDICATIONS THERAPEUTIQUES 3
4 5 Air Médical Reconstitué	Statut à définir 6	Vecteur des médicaments pour inhalation administrés par nébuliseur (aérosolthérapie) Action mécanique de restauration de la ventilation (respiration artificielle)
7 8 Air produit par compression filtration	Statut à définir 9	Vecteur des médicaments pour inhalation administrés par nébuliseur (aérosolthérapie) Action mécanique de restauration de la ventilation (respiration artificielle)
10 11 Dioxyde de carbone/Oxygène	AMM à venir 12	Circulation extracorporelle (équilibre acido-basique du sang) En traitement des surdités brutales
13 14 Gaz pour exploration fonctionnelle	AMM à venir	Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) 15
16 17 Hélium/Oxygène	AMM à venir 18	Pathologies bronchopulmonaires: asthme, bronchiolites, décompensation BPCO (bronchopneumopathie-chronique-obstructive) Obstruction des voies aériennes
19 20 21 22 23 Kalinox® 24 Protoxyde d'azote /oxygène médical 25 50/50	26 AMM octroyée le 15 novembre 2001 27	Analgésie lors de l'aide médicale d'urgence : traumatologie, brûlés. Préparation des actes douloureux de courte durée chez l'adulte et l'enfant, notamment ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques et ponction veineuse chez l'enfant Soins dentaires, en milieu hospitalier exclusivement, chez les enfants, les patients anxieux ou handicapés. En obstétrique, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.

GAZ MEDICAMENTS 28	STATUT REGLEMENTAIRE 29 France	INDICATIONS THERAPEUTIQUES 30
31 32 33 34 35 36 Kinox® 37 Monoxyde d'azote 225 ppm 38 Monoxyde d'azote 450 ppm	AMM octroyée le 25 janvier 2002 39	40 En association à la ventilation assistée et au traitement conventionnel en traitement des nouveau-nés d'âge gestationnel > 34 semaines, présentant une détresse respiratoire hypoxémiant associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire, dans le but d'améliorer l'oxygénation et éviter le recours à l'oxygénation par circulation extracorporelle, 41 42 En traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire dans le cadre de la chirurgie cardio-thoracique (cardiopathies congénitales, transplantation cardiaque et pulmonaire, chirurgie valvulaire et coronarienne), 43 44 En test de la réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire. 45
46 47 48 Oxygène médicinal	AMM octroyées le 10 juin 1997	Correction des hypoxies d'étiologies diverses nécessitant une oxygénothérapie normobare ou hyperbare Alimentation des respirateurs en anesthésie – réanimation Vecteur des médicaments pour inhalation administrés par nébuliseur Traitement des crises d'algie vasculaire de la face
49 50 Protoxyde d'azote médicinal	AMM octroyées le 13 septembre 2001	Adjuvant d'anesthésie, en association avec tous les agents d'anesthésie administrés par voie intraveineuse ou par inhalation. Adjuvant de l'analgésie, au bloc opératoire ou en salle de travail.

51

52

53

54

55

GAZ DISPOSITIFS MEDICAUX 56	STATUT REGLEMENTAIRE	APPLICATIONS MEDICALES 58
---------------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------

		57	
	59		
60	Argon chirurgical	Marquage CE en cours 61	Coagulation des saignements diffus de surfaces d'organes par plasma en chirurgie endoscopiques. 62
	63		
64	Azote liquide médical	Marqué CE Classe IIa 65	Cryochirurgie Cryoconservation Dermatologie 66
	67		
68	Dioxyde de carbone médical coelioscopie	Marqué CE Classe IIb	Coelioscopie 69
	70		
71	Dioxyde de carbone médical tube plongeur	Marquage CE en cours 72	Gaz de détente pour fonctionnement des appareils de cryochirurgie Cryochirurgie avec neige carbonique 73
	74		
75	Gaz ophtalmiques	Marquage CE en cours 76	Endotamponade oculaire, intraoculaire en chirurgie de la rétine par injection vitreuse 77
	78		
79	Protoxyde d'azote cryogénique	Marquage CE en cours	Gaz de détente pour fonctionnement des appareils de cryochirurgie

8. APPENDICE 3

LETTRE DU PROFESSEUR DANGOUMEAU

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE
L'INTEGRATION

MINISTÈRE DÉLEGUÉ À LA SANTÉ

DIRECTION DE LA PHARMACIE
ET DU MÉDICAMENT

PH.4

REPUBLIQUE FRANÇAISE

31 DEC. 1992

Paris, le
1, place de Fontenoy - 75700 PARIS
Tél : 40 56 60 00

2112

Monsieur le Président,

Reçu le 13 JAN. 1993

Depuis un an une concertation approfondie a été engagée entre les principaux représentants des fabricants de gaz médicaux et les différents services concernés du Ministère de la Santé sur les conditions de production et de distribution en gros des gaz médicaux.

Suite à ces conversations, j'ai l'honneur de vous confirmer que les gaz médicaux sont des médicaments au sens de l'article L 511 du code de la santé publique. A ce titre, leur préparation et leur distribution en gros ou au détail ne peuvent être effectuées que par des pharmaciens ou des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L 596 du même code.

Cependant, compte tenu de la nature particulière de ce produit, la question s'est posée de savoir à quel stade de leur production ils pouvaient répondre à la définition du médicament.

Il m'apparaît, sous réserve bien entendu de l'appréciation souveraine des tribunaux, que seule leur destination à usage médical est susceptible de conférer aux gaz la qualité de médicaments. Aussi la fabrication des gaz ne paraît-elle devoir demeurer libre ; à l'inverse leur conditionnement et leur distribution doivent être soumis à la réglementation pharmaceutique. Dans ces conditions les établissements de conditionnement et de distribution de gaz médicaux doivent être autorisés conformément à l'article L 598 du code de la santé publique.

Ceci se traduit au plan pratique par les exigences suivantes :

- une flotte de canons et des bouteilles spécifiques devront être réservées au transfert et au stockage des gaz médicaux. A ce niveau je vous précise que du point de vue réglementaire, l'établissement pharmaceutique correspondra au centre de conditionnement et qu'il devra du plus, être propriétaire des cuves installées dans les établissements de santé ;

Monsieur le Président de la Chambre
Syndicale des Fabricants de gaz industriels,
médicaux et de l'anhydride carbonique
130, rue du Faubourg Saint-Mauré
75008 PARIS

.../...

- les contrôles à effectuer sur les gaz médicaux afin d'en assurer la qualité seront les suivants :

- . au niveau de la production : une analyse en continu selon les prescriptions de la pharmacopée
- . au niveau du conditionnement : une analyse de teneur ;

- un pharmacien responsable exercera à temps plein son activité au sein de l'établissement pharmaceutique principal. Il sera assisté au niveau des succursales par des pharmaciens assistants qui devront être présents pendant les opérations pharmaceutiques. Si ces opérations ne justifient pas la présence d'un pharmacien à temps plein, un pharmacien à temps partiel pourra être accepté.

Par ailleurs, je vous confirme que les gaz médicaux devront posséder une autorisation de mise sur le marché (AMM) ; la spécificité des gaz nécessitera de la part de vos services une réflexion pour définir les normes à retenir dans l'instruction des dossiers correspondants.

Vous voudrez bien assurer largement la diffusion de ces conclusions auprès de vos adhérents et me faire savoir les délais dans lesquels les fabricants de gaz médicaux envisagent de se conformer à ces dispositions, étant entendu que les dossiers d'AMM devront être déposés dans le courant de 1993.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Le Directeur de la Pharmacie et
du Laboratoire
Professeur Jacques DINGCUMAU

9. APPENDICE 4

CODE COULEUR EUROPEEN

Ce qui change

- Tous les mélanges industriels auront une ogive monocouleur.
- 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 CORROUÉS		INDICATEUR CODE EUROPÉEN
COULEUR DE FUSION	ANCIEN SYSTÈME NATIONALS	JAUNE N
TORQUE CORROUÉS	VERT ou AUTRE COULEUR	VERT N
INERTES (AIR et APROXIMANT)	JAUNE ou MULTICOULEUR	VERT ou VERT FONCÉ

A T T E N T I O N

Les records de ventes sont inchangés.
En conséquence, l'application de la nouvelle norme n'influe pas l'utilisation de records internationaux.

Tri, transport et utilisation des bouteilles

L'étiquette est le premier et principal support indiquant le contenu d'une bouteille.

DE PRÈS, C'EST TOUJOURS L'ÉTIQUETTE QU'IL FAUT CONSULTER

L'étiquette est le support des informations obligatoires concernant le gaz contenu dans la bouteille. Les textes et les symboles contenus sur cette étiquette sont donnés par la réglementation. Le fournisseur est libre dans la conception de l'étiquette.



1 Désignation du gaz
2 Symbole de danger, classe et n° UN
3 Période de risque
4 Période de validité
5 Fabricant / Responsable de la mise sur le marché
6 Charge
7 Numéro de l'enquête
8 Pression

S'il n'est pas possible d'approcher de près une bouteille, l'identification par la couleur de l'ogive est une méthode complémentaire d'information.

Avis : Sur les gaz utilisés ne s'ajoute pas celle de présent document. Pour plus d'informations, consultez votre fournisseur de gaz.

CACHET DU DISTRIBUTEUR



Nouvelle norme Européenne

NF EN 1089 - 3

couleurs d'ogives
des bouteilles
à gaz*

POUR TOUTE INFORMATION
OU EXEMPLAIRES SUPPLÉMENTAIRES,
ADRESSEZ-VOUS À VOTRE FOURNISSEUR
DE GAZ INDUSTRIELS OU MÉDICAUX.

* Pour l'application en France
voir le Règlement (CE) n° 1089/2006 de la Commission européenne - Rev 12/06

Principes

- ▶ La norme NF-EN 1089-3 remplace les normes françaises NF X 08-106 et NF X 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, inertes).
- ▶ 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 retiennent 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
- ▶ Inflammable rouge
- ▶ Oxydant bleu clair
- ▶ Inerte (air et asphyxiant) vert vif

CAS PARTICULIERS

Les gaz suivants ont une couleur spécifique :

Acétylène - Oxygène - Protoxyde d'azote (N₂O) - Argon - Azote - Dioxyde de carbone (CO₂) - 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

Argon	Jaune
Krypton	Marron en général
Néon	
Xénon	

Après

	Vert foncé
	Vert vif

Ammoniac	
Chlore	
Chlore d'hydrogène	
Monoxyde d'azote	
Monoxyde de carbone	
Acétylène	
Fluor	
Phosphine	
Dioxyde de soufre	Vert ou orange

	Jaune
--	-------

GAZ ET MÉLANGES RESPIRABLES (médicaux ou non)

La disposition des couleurs change* comme ci-dessous. De plus, la couleur blanche est réservée pour le fil 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 deviennentJaune

Les mélanges inflammables deviennentRouge

Les mélanges oxydants deviennentBleu clair

Les mélanges inertes deviennentVert vif

10. APPENDICE 5

L'ANNEXE 6 DES GMP
(Voir thèse papier)

11. APPENDICE 6

SCHEMA DES RACCORDS CODE COULEUR DES BOUTEILLES AIR LIQUIDE MEDICINAL

Normas de

→ May 2001
SEGURIDAD

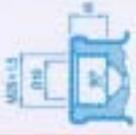
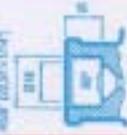
Acoplamiento válvula de botella

El Reglamento de Aparatos de Presión, en su I.T.C.-M.I.E.-AP7, nos define los materiales y los acoplamientos de las válvulas de las botellas y botellones destinados a contener gases industriales, medicinales y sus mezclas.

Todos los componentes utilizados en la construcción de las válvulas deben ser compatibles con los gases contenidos en las botellas (Norma 3).

El Reglamento clasifica los gases en categorías o grupos de características similares y pone a cada uno de ellos una "boca" que se caracteriza por su diámetro, dimensiones, sentido de la rosca, etc....



<ul style="list-style-type: none"> * Aire comprimido * Aire sintético. 	<ul style="list-style-type: none"> * Amónico. * Argón. * Dióxido de carbono * Freones. * Gases nobles. * Hexafluoruro de azufre. * Nitrógeno. 
<ul style="list-style-type: none"> * Azufre. * Cloruro de metilo. * Ox. H₂. * Deuterio. * Dioxígeno. * Fosfina. * Gaseoso. * Hidrógeno. * Monóxido de carbono. * Sulfuro de hidrógeno. 	<ul style="list-style-type: none"> * Oxígeno. 
<ul style="list-style-type: none"> * Carbógeno. 	<ul style="list-style-type: none"> * Acetileno. 
<ul style="list-style-type: none"> * Cloro. * Cloruro de hidrógeno. * Dióxido de nitrógeno. * Monóxido de nitrógeno. * Tetracloruro de silicio. * Fluoruro de hidrógeno. * Bromuro de hidrógeno. 	<ul style="list-style-type: none"> * Mezclas calibración. 
<ul style="list-style-type: none"> * Dióxido de azufre. 	<ul style="list-style-type: none"> * Protóxido de nitrógeno. 

NO INTENTE MARCAR FORJADA LINA CONEJOS. Si no puede hacerlo con facilidad, probablemente es porque ha sido roscado que se pretende conectar correspondiente a grupos distintos.
 PARA OBTENER MÁS INFORMACIÓN EN CONTACTAR CON NUESTROS TÉCNICOS ESPECIALIZADOS.

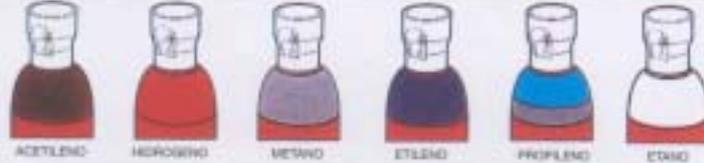
Paseo de la castellana, 35
 28046 Madrid
 Tel.: 91 502 93 00 - Fax: 502 95 60



Colores convencionales

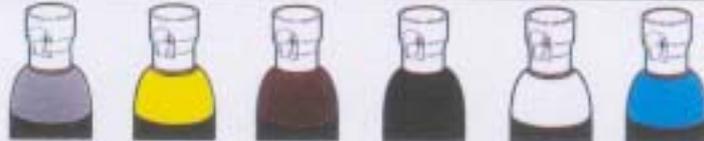
GASES PUROS E INDUSTRIALES

Inflamables
y
Combustibles



ACETILENO HIDROGENO METANO ETILENO PROPILENO OZONO

Oxidantes
e
Inertes



DIOXIDO DE CARBONO ARGON HELIO NITROGENO OXIGENO MONOXIDO DE NITROGENO

Tóxicos
o
Venenosos

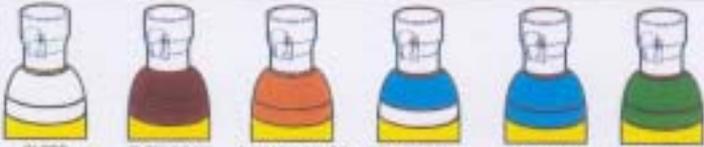


AMONIACO DIOXIDO DE AZUFRE MONOXIDO DE CARBONO TRIFLUORURO DE BORO SULFURO DE HIDROGENO MONOXIDO DE NITROGENO



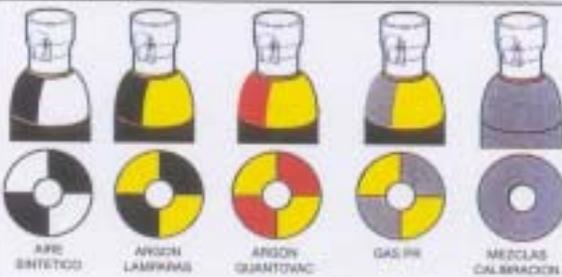
DIOXIDO DE NITROGENO FOSFORO FOSFINA SILANO DICLOROSILANO DIBORANO

Corrosivos



CLORO CLORURO DE HIDROGENO TETRAFLUORURO DE SILICIO HEXAFLUORURO DE TUNGSTENO BROMURO DE HIDROGENO FLUOR

MEZCLAS



AIRE SINTETICO ARGON LAMPINAS ARGON QUANTOVAC GAS PH MEZCLAS CALMAGIN

MEDICINALES



OXIGENO MONOXIDO DE NITROGENO AIRE

* En las botellas importadas se respetarán los colores de la reglamentación del país de origen, siempre que no se carguen en España.
* Según R.A.P., I.T.C. - AIRE - AP-7

Paseo de la castellana, 35
28046 Madrid
Tel: 91 502 93 00 - Fax: 502 95 60



COD. 52000103

