

# Traçabilité des bouteilles de gaz médicaux

## Recommandations

## **RECOMMANDATIONS RELATIVES A LA TRACABILITE DES BOUTEILLES DE GAZ MEDICINAUX**

Champ d'application

Glossaire

Recommandations

I – Etablir des cahiers des charges

II – Effectuer des audits et leur suivi

III – Organiser la maintenance

IV – Organiser le système de traçabilité

V – Déclarer les modifications substantielles

VI – Valider les systèmes informatiques

Conclusion

## **RECOMMANDATIONS RELATIVES A LA TRACABILITE DES BOUTEILLES DE GAZ MEDICINAUX**

L'Afssaps a engagé depuis quelques années une réflexion sur les gaz médicaux avec des experts, les fabricants de gaz médicaux et de robinets avec manodétendeur intégré (RDI), notamment sur la problématique des coups de feu, accidents très rares mais potentiellement liés à la technologie de l'oxygène conditionné sous pression.

A la suite d'un accident récent grave, il a été décidé de constituer un groupe de travail pour étudier les pratiques existantes relatives à la traçabilité amont et aval des bouteilles de gaz médicaux (bouteille, robinet et gaz contenu). L'objectif de ce groupe est de proposer des recommandations afin d'homogénéiser les procédures dans ce domaine pharmaceutique particulier. Le groupe de travail a rassemblé des experts, des évaluateurs et des inspecteurs de l'Afssaps ainsi que les fabricants de gaz médicaux présents sur le marché français et leur représentant syndical, l'APHARGAZ.

### **Champ d'application**

**Ces recommandations sont destinées aux établissements pharmaceutiques fabricant et / ou distribuant des gaz médicaux et constituent des lignes directrices pour aider les établissements concernés dans l'opération de traçabilité des bouteilles, compte-tenu du nombre important d'étapes dans la vie d'une bouteille et en conséquence, des nombreux acteurs impliqués.**

**Cette doctrine concerne les bouteilles de gaz médicaux avec RDI. Elle concerne également, pour ce qui leur est applicable, les bouteilles de gaz médicaux munies d'autres types de robinets.**

Le terme « Traçabilité » regroupe les aspects :

→ « amont » relatifs à la fabrication du gaz médical (produit fini) et à la conception, la fabrication et la maintenance des articles de conditionnement (bouteille et RDI)

→ « aval » relatifs à la distribution des bouteilles remplies vers les clients (distributeurs en gros de gaz médicaux, établissements de santé, officines de pharmacie, personnes morales autorisées à dispenser à domicile des gaz à usage médical prévues à l'article L.4211-5 du code de la santé publique...)

En effet, en cas d'accident ou de problème d'utilisation, il est important de pouvoir déterminer avec précision et rapidité les causes de l'accident ou du dysfonctionnement et de prendre les mesures permettant d'éviter leur répétition sur des bouteilles présentant des caractéristiques similaires, notamment celles munies de la même référence ou de la même version de RDI. Aussi il est nécessaire de pouvoir très rapidement :

- d'une part, accéder à toutes les informations relatives aux opérations effectuées avant la mise sur le marché et pendant la durée d'utilisation des bouteilles et principalement du RDI (dispositif majeur pour la détente du gaz sous pression), notamment à la traçabilité des articles de conditionnement (bouteilles, RDI...), des opérations de fabrication et de maintenance, et ceci afin de définir le champ des dispositifs potentiellement concernés,
- d'autre part, localiser très rapidement les bouteilles comportant ces robinets et éléments potentiellement défectueux, se trouvant dans le circuit de distribution, pour être en mesure de les rappeler si nécessaire.

Il est rappelé que les fabricants de gaz médicaux sont soumis aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution en vigueur.

Les termes principaux sont définis dans le glossaire ci-après.

## **Glossaire**

**Gaz médicinal** : tout gaz ou mélange de gaz à usage médical qualifié de médicament au sens de l'article L.5111-1 du code de la santé publique et devant à ce titre bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

**Gaz médical** : tout gaz ou mélange de gaz qualifié de produit de santé, autre qu'un médicament destiné par le fabricant à être utilisé chez l'Homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme... selon l'article L.5211-1 du CSP.

**Gaz à usage médical** : tout gaz ou mélange de gaz qualifié de produit de santé.

**Traçabilité** : enregistrement de données permettant de garder l'historique de fabrication et de distribution. Concernant la distribution, pour l'établissement pharmaceutique fabricant, la traçabilité est à assurer jusqu' au client (distributeurs en gros, établissements de santé publics et privés, officines de pharmacie, personnes morales autorisées à dispenser à domicile des gaz à usage médical...).

**Robinet détenteur (ou à manodétendeur) intégré (RDI) :** dispositif équipé d'un régulateur de pression intégré au robinet de la bouteille, d'un débitmètre et de raccord(s) spécifique(s) permettant une mise en œuvre rapide et facile pour l'utilisateur de la bouteille.

**Maintenance du robinet détenteur intégré**

- Préventive : maintenance exécutée à des intervalles prédéterminés ou selon des critères prescrits et destinée à réduire la probabilité de défaillance ou la dégradation de fonctionnement d'un robinet détenteur intégré.
- Corrective : maintenance exécutée après détection d'une panne et destinée à remettre un robinet détenteur intégré dans un état dans lequel il peut accomplir la fonction qui lui est requise.

**Fabricant de gaz médicinal :** établissement pharmaceutique qui fabrique le gaz (produit fini) et remplit les bouteilles. C'est également le donneur d'ordre.

**Fabricant de RDI :** établissement industriel qui fabrique le RDI pour le compte de l'établissement pharmaceutique fabriquant le gaz médicinal dans le cadre d'un cahier des charges qui fixe les spécifications requises.

Le groupe de travail a défini 6 domaines de recommandations.

## **I - Etablir des cahiers des charges**

Un grand nombre d'opérateurs (fournisseurs ou prestataires) ont été identifiés au cours de la vie d'une bouteille de gaz, outre le fabricant de gaz. En effet, de manière non exhaustive, il existe notamment :

- des fabricants de bouteilles,
- des fabricants de RDI,
- des fabricants de chapeaux,
- des prestataires qui montent ou démontent le RDI sur la bouteille,
- des prestataires de maintenance préventive ou curative des RDI
- de prestataires de maintenance préventive (ré épreuve) des bouteilles
- des prestataires pour le dégraissage des composants du robinet
- les fournisseurs des pièces constitutives du RDI, et de produits (lubrifiants,...) mis en œuvre pour leur fabrication ou maintenance

Certains de ces opérateurs peuvent être le fabricant de gaz lui-même ou des sociétés formées par celui-ci.

**Recommandation n°1a : il est recommandé que le fabricant de gaz médicinal (donneur d'ordre) établisse un tableau récapitulatif de ses fournisseurs et prestataires et de leurs activités (fabrication, maintenance, montage...) pour une meilleure visibilité sur les obligations et responsabilités respectives de chaque partie. Ce tableau doit être maintenu à jour et indiquer les dates de début et le cas échéant de fin d'intervention de chaque prestataire.**

**Recommandation n°1b : dans chacun des cas précités, il est recommandé qu'un cahier des charges techniques soit établi entre le donneur d'ordre et l'opérateur pour définir ces mêmes obligations et responsabilités.**

Ce cahier des charges technique intègre notamment :

- 1/ l'autorisation d'effectuer des audits de l'opérateur par le donneur d'ordre, moyennant un délai de prévenance
- 2/ l'obligation d'information du donneur d'ordre par le sous-traitant au préalable de toute modification concernant le cahier des charges
- 3/ l'obligation de confirmer toute modification dans un avenant.
- 4/ des éléments techniques :
  - Un plan et la nomenclature des composants avec définition et mention des composants critiques
  - Les attestations de marquage CE et de marquage π, le cas échéant
  - La notice d'utilisation du produit
  - La description des locaux \* (pour la fabrication, le montage du robinet sur la bouteille, la maintenance), le niveau de contamination particulière requis
  - Les conditions de stockage des articles de conditionnement et des produits finis

- Le niveau de formation du personnel
- Le système qualité de l'opérateur
- Et plus particulièrement dans le cas des RDI, l'explication de la numérotation des références et des versions pour un suivi plus facile

En effet, compte-tenu de la complexité du RDI, et des références, des versions et des options qui peuvent exister au cours du temps, et selon les pays et les fabricants de gaz qui en équipent leurs bouteilles, il est essentiel pour une traçabilité efficace de suivre l'évolution des versions avec précision, particulièrement pour les modifications majeures (voir paragraphe IV relatif aux modifications substantielles). La méthode la plus rigoureuse est vraisemblablement d'avoir un système de numérotation qui trace chaque changement important défini par une liste préétablie et de tenir un historique des numéros de version et également des modifications mineures n'entraînant pas de changement de version.

- 5/ le cas échéant, des éléments techniques liés :

- à la maintenance : un manuel définissant le protocole de maintenance préventive, notamment la périodicité préconisée, voire des protocoles de maintenance corrective ou tout du moins, une fiche de traçabilité permettant d'identifier les actions de maintenance réalisées.

Toute modification substantielle de la maintenance préventive doit être tracée.

- au montage du RDI sur la bouteille (ou démontage) : les exigences de montage (ou démontage).

*\* Remarque : le niveau de contamination particulière des locaux dont il est question à plusieurs reprises, devra être déterminé par une analyse de risque pour chaque étape de fabrication, d'assemblage et de maintenance des bouteilles et de leurs RDI, la contamination (particulière) étant plus sensible pour toutes les opérations touchant à la partie haute pression du RDI et constituant un facteur de risque important pour le déclenchement d'un coup de feu.*

## **II – Effectuer des audits et leurs suivis**

Les audits ont pour but de vérifier, chez les différents opérateurs, le respect du cahier des charges : ils doivent être réguliers à une fréquence définie ou alors motivés par une urgence à résoudre rapidement. Ils permettent également de faire le point sur les modifications à venir afin d'anticiper la déclaration de variations si nécessaire et ainsi de tenir compte du délai réglementaire dans la planification de la modification.

Une synthèse des réclamations pourra être analysée à cette occasion avec présentation et discussion le cas échéant, des actions correctives pour les problèmes récurrents par exemple.

Un rapport doit être rédigé après chaque audit et adressé à l'opérateur et un suivi des actions correctives devra être effectué à partir de ce document par les deux parties.

**Recommandation n°2 : il est recommandé d'établir un programme d'audit comprenant notamment les modalités de programmation des audits (fréquences, critère de priorité...), le contenu des audits et les modalités de suivi des actions correctives.**

### **III – Organiser la maintenance**

Concernant le RDI, il faut distinguer 2 types de maintenance (se reporter au glossaire pour les définitions) :

**- la maintenance préventive**

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

**- la maintenance corrective**

**Recommandation n°3a : il est recommandé de faire réaliser la maintenance préventive par le fabricant de robinet détenteur. Quand ces opérations sont effectuées par le fabricant de gaz médicinal ou par un opérateur, le personnel affecté à cette tâche devra être formé par le fabricant de robinet détenteur. Dans le cas du recours à un opérateur, un cahier des charges est à établir selon la recommandation 1b.**

La formation du personnel chargé de la maintenance est une démarche majeure et en conséquence, un plan de formation est rédigé et une attestation est délivrée nominativement à la fin de la période de formation.

**Recommandation n°3b : il est recommandé de tracer la maintenance corrective ou réparation avec une fiche de suivi précisant au moins la nature de l'action entreprise par le personnel formé à cet effet.**

En effet, il est important lors de l'enquête à la suite d'une réclamation quelle qu'elle soit, de connaître le type de réparation effectuée sur le robinet même si elle est mineure.

**La liste limitative des opérations pouvant être réalisées par le fabricant de gaz (par exemple, changement de tétine, prise médicale, composants du débitmètre...) doit être strictement définie.**



#### **IV – Organiser le système de traçabilité**

Le système de traçabilité mis en place doit permettre :

- d'établir les liens entre le numéro de la bouteille, le numéro du RDI, le numéro attribué à l'assemblage bouteille / robinet (RDI) et le numéro de lot du gaz, qui doivent exister pour tracer l'ensemble et être capable de retrouver une bouteille à partir de l'un ou l'autre de ces numéros
- d'établir le lien entre le produit fini (bouteille avec RDI + gaz) et le client afin de pouvoir localiser une bouteille très rapidement.
- de prévoir l'enregistrement d'un certain nombre de données techniques (voir annexe)
- d'assurer une traçabilité des bouteilles aux stades de production, maintenance, distribution

La numérotation rigoureuse, en particulier du RDI, constitue un élément majeur de traçabilité aussi bien en amont lors de l'investigation à la suite d'une réclamation ou d'un accident ou incident, qu'en aval pour délimiter un rappel qui s'avèrerait nécessaire.

**Recommandation n°4 : il est recommandé que les liens soient établis et enregistrés entre les différents numéros pour faciliter le suivi pour tous les acteurs, fabricant, donneur d'ordre, sous-traitant, client, Afssaps (réglementaire ou inspection).**

Les explications relatives à ces numérotations sont définies et reprises dans une procédure établie par l'établissement pharmaceutique.

#### **V – Déclarer les modifications substantielles**

Deux axes majeurs ont été définis pour caractériser les modifications dites « substantielles » des RDI :

- Tout changement de spécification liée à l'utilisation du dispositif, par exemple modification de la plage de débit, de la pression d'alimentation, de la pression de détente....
- Tout changement de la conception du dispositif touchant soit à la sécurité, soit au fonctionnement intrinsèque (soupape de sécurité, vanne d'alimentation, chambre haute pression, principe de filtration...)

Il est du ressort du fabricant de gaz, en relation avec le fabricant de RDI, de déterminer ce qui constitue une modification substantielle et de proposer la demande de variation.

**Recommandation n°5 : il est recommandé de déclarer chaque modification substantielle du RDI par une demande de variation du dossier d'A.M.M, dans le cas des gaz médicaux. L'impact de la modification substantielle sur le marquage CE du RDI, qui est un dispositif médical, devra être précisé.**

Cette déclaration a :

- d'une part, une valeur d'information puisque l'analyse de risque notamment ne sera pas réévaluée par l'Afssaps car elle l'aura été dans le cadre du marquage CE, l'objectif étant toujours de garder la traçabilité des modifications importantes dans le dossier d'AMM ;
- d'autre part, une valeur d'évaluation pour ce qui concerne l'impact éventuel sur la qualité, la sécurité et le mode d'utilisation du médicament, et aussi à la lumière du retour d'expérience global sur les accidents de RDI.

## **VI – Valider les systèmes informatiques**

Il apparaît, compte-tenu du nombre d'opérateurs et de données à tracer, qu'un système informatique fiable et performant est un outil essentiel pour assurer une traçabilité performante, exhaustive et rapide d'accès à l'information, d'où la nécessité d'une validation pour garantir cette fiabilité.

**Recommandation n°6a : les progiciels de gestion intégrés (ERP) qui supportent les données de traçabilité sont des éléments critiques. A cet égard et conformément aux BPF, ils doivent faire l'objet d'une validation. Les paramètres à valider seront définis à l'appui d'une analyse de risque. La fiabilité des données et leur exhaustivité lors de leur restitution feront notamment l'objet d'une attention toute particulière.**

**Recommandation n°6b : selon les BPF, un protocole de validation de chacune des étapes définies dans le cadre de la recommandation 6a est à rédiger et la validation réalisée sur les éléments essentiels doit faire l'objet d'un rapport écrit avec conclusion.**

→ des tests devront être effectués pour vérifier la mise en application des requêtes dans un délai qui aura été défini, soit requête à partir de données amont telles que numéro de série de robinet soit à partir de données aval, pour retrouver les clients ayant reçu tels numéros de bouteilles. Des procédures de rappel devront ainsi être simulées et il sera évidemment très important de vérifier le délai d'obtention des informations requises.

**Recommandation n°6c : les systèmes informatiques doivent permettre d'assurer la traçabilité décrite au point IV.**

## **CONCLUSION**

Ce groupe de travail « Traçabilité des gaz médicaux » a permis de mettre en évidence un grand nombre d'étapes dans la chaîne de fabrication des gaz médicaux et de leurs articles de conditionnement. En conséquence, il apparaît indispensable pour les fabricants de gaz médicaux, d'avoir une démarche rigoureuse tant dans leur organisation interne que dans la gestion de leurs fournisseurs ou prestataires. Les recommandations décrites dans ce document ont pour objectif de donner des lignes directrices aux fabricants de gaz médicaux afin que la traçabilité amont (articles de conditionnement, opérateurs, fabrication, maintenance) et aval (distributeurs, clients) soit parfaitement assurée. En effet, une traçabilité précise à l'aide de systèmes informatiques validés et fiables facilitera d'une part, l'analyse des causes de tout type d'incident ou accident et permettra ainsi la mise en place d'actions correctives efficaces et d'autre part, une localisation très rapide des bouteilles chez les utilisateurs dans l'éventualité d'un retrait du marché, le but commun étant une amélioration constante de la sécurité dans un souci de santé publique.

Enfin il est rappelé que les dispositions déjà prévues par les BPF constituent déjà des obligations qui ne sont pas remises en cause par les recommandations décrites dans ce document.

## **SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS**

### **I - CAHIER DES CHARGES**

**Recommandation n°1a :** Il est recommandé que le fabricant de gaz médicinal (donneur d'ordre) établisse un tableau récapitulatif de ses fournisseurs et prestataires et de leurs activités (fabrication, maintenance, montage...) pour une meilleure visibilité sur les obligations et responsabilités respectives de chaque partie. Ce tableau doit être maintenu à jour et indiquer les dates de début et le cas échéant de fin d'intervention de chaque prestataire.

**Recommandation n°1b :** Dans chacun des cas précités, il est recommandé qu'un cahier des charges techniques soit établi entre le donneur d'ordre et l'opérateur pour définir ces mêmes obligations et responsabilités.

### **II - AUDITS ET SUIVIS**

**Recommandation n°2 :** il est recommandé d'établir un programme d'audit comprenant notamment les modalités de programmation des audits (fréquences, critère de priorité...), le contenu des audits et les modalités de suivi des actions correctives.

### **III - MAINTENANCE**

**Recommandation n°3a :** il est recommandé de faire réaliser la maintenance préventive par le fabricant de robinet détenteur. Quand ces opérations sont effectuées par le fabricant de gaz médicinal ou par un opérateur, le personnel affecté à cette tâche devra être formé par le fabricant de robinet détenteur. Dans le cas du recours à un opérateur, un cahier des charges est à établir selon la recommandation 1b.

**Recommandation n°3b :** il est recommandé de tracer la maintenance corrective ou réparation avec une fiche de suivi précisant au moins la nature de l'action entreprise par le personnel formé à cet effet.

### **IV - SYSTEME DE TRACABILITE**

**Recommandation n°4 :** il est recommandé que les liens soient établis et enregistrés entre les différents numéros pour faciliter le suivi pour tous les acteurs, fabricant, donneur d'ordre, sous-traitant, client, Afssaps (réglementaire ou inspection).

## V - MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES

**Recommandation n°5** : il est recommandé de déclarer chaque modification substantielle du RDI par une demande de variation du dossier d'A.M.M, dans le cas des gaz médicaux. L'impact de la modification substantielle sur le marquage CE du RDI, qui est un dispositif médical, devra être précisé.

## VI - SYSTEMES INFORMATIQUES

**Recommandation n°6a** : les logiciels de gestion intégrés (ERP) qui supportent les données de traçabilité sont des éléments critiques. A cet égard et conformément aux BPF, ils doivent faire l'objet d'une validation. Les paramètres à valider seront définis à l'appui d'une analyse de risque. La fiabilité des données et leur exhaustivité lors de leur restitution feront notamment l'objet d'une attention toute particulière.

**Recommandation n°6b** : selon les BPF, un protocole de validation de chacune des étapes définies dans le cadre de la recommandation 6a est à rédiger et la validation réalisée sur les éléments essentiels doit faire l'objet d'un rapport écrit avec conclusion.

**Recommandation n°6c** : les systèmes informatiques doivent permettre d'assurer la traçabilité décrite au point IV.

## ANNEXE

### Données techniques à tracer au niveau de l'établissement pharmaceutique fabricant

#### **Robinets détendeurs intégrés:**

type / version  
fabricant  
maintenance préventive / opérateur  
maintenance curative / opération réalisée

#### **Bouteilles:**

numéro  
fabricant  
capacité  
épreuve ou ré-épreuve / date

*matériau*

L'Afssaps a élaboré ces recommandations à partir des évaluations d'un groupe de travail composé de :

Monsieur François CAIRE-MAURISIER – pharmacien – Pharmacie centrale des Armées

Monsieur Christophe GIRAUD – pharmacien – Assistance publique – Hôpitaux de Paris

Madame BORIE – pharmacien – évaluateur à la DEDIM (matéiovigilance)

Madame BOUERE – pharmacien – inspecteur à la DIE

Madame BRANGER – pharmacien – inspecteur à la DIE

Madame BRIAND – pharmacien – évaluateur à la DIE (veille sanitaire)

Monsieur GHELAB – évaluateur à la DEDIM (contrôle du marché)

Monsieur LEGRAS – pharmacien – évaluateur à la DEMEB

Ce document a été écrit en partenariat avec les fabricants de gaz médicaux et l'APHARGAZ qui ont participé à certaines réunions du groupe de travail.